

## Trabajo Fin de Grado

Integración de modelos hemodinámicos y de autorregulación en situaciones de hipercapnia e hipoxia.

*Integration of hemodinamic and auto-regulated models under hypercapnia and hypoxia conditions.*

Autora

Eva Escribano Tambo

Director

Dr. Javier Murillo Castarlenas

Escuela de Ingeniería y Arquitectura  
Septiembre 2018



**Universidad  
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

# **Integración de modelos hemodinámicos y de autoregulación en situaciones de hipercapnia e hipoxia**

presentado para la obtención del título en

**Grado en Ingeniería Mecánica**

Realizado por

**Eva Escribano Tambo**

y dirigido por

**Dr. Javier Murillo Castarlenas**

Área de Mecánica de Fluidos

Departamento de Ciencia de Materiales y Fluidos

Escuela de Ingeniería y Arquitectura. Septiembre, 2018. Zaragoza





Escuela de  
Ingeniería y Arquitectura  
Universidad Zaragoza

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./D<sup>a</sup>. Eva Escribano Tambo,

con nº de DNI 73022022-N en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)  
Grado en Ingeniería Mecánica, (Título del Trabajo)

Integración de modelos hemodinámicos y de autorregulación en situaciones de hipercapnia e hipoxia.

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, 29 Agosto 2018

Fdo: Eva Escribano Tambo



## AGRADECIMIENTOS

Las primeras líneas de este apartado se las quiero dedicar a mi director de TFG, Dr. Javier Murillo Castarlenas, por confiar en mí y en mi capacidad para formar parte de este proyecto tan apasionante. Gracias por saber orientar con tanta eficacia una persona tan inquieta. y por saber transmitirme confianza y autoridad a la vez.

Al grupo de hidráulica computacional de la Universidad de Zaragoza por concederme esta beca de colaboración extracurricular que me ha permitido entrar en el tan laborioso como gratificante mundo de la investigación.

Me gustaría agradecer también a mi compañero de grado, Raúl, por el apoyo incondicional a lo largo del mismo, pero especialmente este último año durante la realización del trabajo. Pese a todo, has sabido acompañarme en la aventura, ayudarme y animarme, estuviera de humor para pedirlo o no.

A mi familia, mi pareja y mis amigas, por permitirme ver lo que disfrutaba yo misma con el proyecto cuando veía vuestras caras al explicároslo. Por apoyarme siempre, desde el minuto uno, incondicionalmente.

Especialmente a mis padres, que habéis aguantado mis malas caras al volver a casa y mis días de energía cuando me salían los resultados. Pero sobre todo, por estos últimos días que le habéis vuelto a demostrar una vez más a vuestro “ patito ” que “ lo primero es lo primero ” y que estáis ahí para ayudarle con lo que sea que haya roto esta vez.

*En Zaragoza a 30 de Agosto 2018.*



## RESUMEN

En este trabajo de fin de grado se ha desarrollado un modelo matemático computacional hemodinámico con los sistemas de autorregulación cardiovasculares que existen en el cuerpo humano. Para dar un paso más en la construcción de una herramienta de simulación de grandes capacidades, se han definido los sistemas de regulación locales y reflejos.

Se ha partido de un modelo lo suficientemente simple y detallado, a la vez, para facilitar la definición del sistema de regulación sin perder de vista la aplicación futura del mismo. Se tiene la intención de introducir el sistema de regulación definido en modelos más complejos y realistas para llegar a conseguir un simulador capaz de predecir las condiciones fisiológicas del paciente en una intervención médica.

El esquema circulatorio presenta innovaciones respecto a lo que existe a día de hoy en la literatura en cuatro regiones: en la función cardio-pulmonar, definiendo la función atrio-ventricular de una forma más fiel a la realidad; en la circulación coronaria incluyendo el efecto de la resistencia al flujo generada por la contracción del miocardio; en la distribución del flujo entre tramos de la aorta y finalmente incorporando las venas intratorácicas y la vena cava (unificando vena cava inferior y superior).

Con este fin, se ha realizado una descripción detallada de dicho esquema circulatorio identificando el origen de sus componentes y las ecuaciones que describen matemáticamente el comportamiento del mismo. De un modo más extenso se ha explicado el modelo de regulación implementado.

Para definir la regulación refleja, se han descrito las señales de entrada del sistema nervioso central, que son tres señales aferentes: barorrefleja, quimiorrefleja y del estiramiento pulmonar. Se ha detallado la formulación que ha permitido definir cada una de ellas. Se presentan las señales de salida del sistema nervioso central así como el efecto de la hipoxia en las mismas. Quedan completamente definidas de este modo las ecuaciones que permiten reproducir las señales eferentes (simpática y vagal). Estas señales permiten entender cómo reacciona el cuerpo humano ante distintas situaciones de presión e hipoxia. Para cerrar el círculo de la regulación refleja, se ha descrito la actuación de los efectores que son los que modifican las variables del circuito.

En paralelo a la regulación refleja está implementada la regulación local del oxígeno y del dióxido de carbono. El efecto local de regulación es especialmente importante en situaciones de hipoxia e hipercapnia, por ello, su definición es una parte relevante del trabajo.

Para concluir, se han llevado a cabo numerosas pruebas que han permitido identificar errores, corregirlos y comprobar el correcto funcionamiento del simulador hemodinámico. Entre ellas se encuentra la simulación de una situación de hipoxia severa prolongada y temporal, así como el análisis de las principales variables ante distintos niveles de hipoxia. Se han anulado uno a uno cada camino del sistema de regulación (receptores barorreflejos, quimiorreflejos, de estiramiento pulmonar y respuesta del CNS ante hipoxia) para reflejar su efecto individual. Se ha reproducido la situación de denervación en sujetos despiertos y anestesiados, para lo cual se han anulado diversos caminos agrupados de formas determinadas. También se ha reproducido la situación de ventilación controlada en sujetos anestesiados.





# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>11</b>
1.1. Objetivo y alcance del proyecto	11
1.2. El sistema anatómico nervioso. Estado del arte	12
1.2.1. Barorreceptores	13
1.2.2. Quimiorreceptores	14
1.2.3. Regulación local del O <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub>	15
1.3. Contenidos del trabajo	16
<b>2. Modelo hemodinámico cardiovascular</b>	<b>19</b>
2.1. Modelo hemodinámico	19
2.2. Parámetros hemodinámicos	22
2.3. Ecuaciones que definen el flujo del modelo	24
<b>3. Sistema de regulación</b>	<b>31</b>
3.1. Señales aferentes	31
3.1.1. Barorreceptores arteriales	31
3.1.2. Quimiorreceptores periféricos	34
3.1.3. Receptores del estiramiento pulmonar	37
3.2. Señales eferentes	38
3.2.1. Vías simpáticas eferentes	39
3.2.2. Vía vagal eferente	39
3.3. Efecto de la hipoxia sobre el CNS	40
3.4. Respuesta de los efectores	41
3.4.1. Efectores de control reflejo	41
3.4.2. Efecto local del O <sub>2</sub> y del CO <sub>2</sub>	43
<b>4. Resultados</b>	<b>47</b>
4.1. Periodo transitorio	47
4.2. Pruebas del modelo	47
<b>5. Conclusiones</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>58</b>
<b>Lista de imágenes</b>	<b>65</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>69</b>
<b>A. Regulation System</b>	<b>71</b>
A.1. Afferent pathways	71
A.1.1. Arterial baroreceptors	71
A.1.2. Peripheral chemoreceptors	76
A.1.3. Lung stretch receptors	78

A.2. Efferent pathways . . . . .	81
A.2.1. Efferent sympathetic pathways . . . . .	82
A.2.2. Efferent vagal pathway . . . . .	83
A.2.3. Hypoxia of the CNS . . . . .	84
A.3. Effectors responses . . . . .	85
A.3.1. Cardiovascular Effectors for Reflex Control . . . . .	85
A.3.2. Local Effect of O <sub>2</sub> and CO <sub>2</sub> . . . . .	88
<b>B. Results</b>	<b>93</b>
B.1. Transient period . . . . .	93
B.2. Baroreflex pathway . . . . .	95
B.2.1. Effect of pressure disturbance . . . . .	95
B.2.2. Accute Hemorrhage . . . . .	101
B.3. Entire regulation system . . . . .	101
B.3.1. Severe protracted hypoxia . . . . .	101
B.3.2. Transient deep arterial hypoxia . . . . .	103
B.3.3. Hypoxia with all mechanism intact . . . . .	104
B.3.4. Sensitivity analysis on the role of the individual mechanisms during deep hypoxia. . . . .	111
B.3.5. Response to deep hypoxia after sinoaortic denervation. . . . .	121
B.3.6. Response to deep hypoxia in anesthetized subjects with controlled ventilation. . . . .	121

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Objetivo y alcance del proyecto

El objetivo del presente trabajo es desarrollar un modelo matemático computacional que incluya los principales mecanismos de control que actúan sobre los sistemas cardiovasculares en función de la distribución de oxígeno y dióxido de carbono en las diferentes regiones tisulares del cuerpo humano.

La motivación para abordar este problema es generar una herramienta de simulación de grandes capacidades, que incluya fielmente mecanismos de auto-regulación. Los modelos utilizados para desarrollar los principios básicos de los mecanismos de control intentan simplificar al máximo la complejidad de la estructura cardiovascular, para poder centrarse en el análisis de la regulación y evitar la calibración de un número excesivo de parámetros. Como veremos a lo largo de la memoria, los modelos para el estudio de la regulación asumen que los órganos/músculos pueden agruparse, eliminando la complejidad del árbol arterial o venoso definiendo las regiones extraesplánica, esplánica, muscular, coronaria y cerebral.

De esta forma, los modelos de auto-regulación ofrecen una información valiosa acerca de cambios hemodinámicos en regiones globales pero no permiten conocer, debido a la agrupación de las estructuras vasculares, su efecto local. Recuperar esta información mejorando con modelos hemodinámicos cada vez más realistas ofrece la posibilidad de permitir predecir el cambio en el estatus de un paciente en una cirugía. Se podría así conocer la respuesta ante incrementos locales de presión, como en las operaciones de laparoscopia abdominal, y la respuesta ante cambios posturales que se suelen realizar para mejorar el retorno venoso y en consecuencia la función cardíaca. La administración de volúmenes en pacientes críticos es habitual y sus efectos locales son poco conocidos.

Así, si deseamos dotar de más realismo una herramienta de predicción cardiovascular, es necesario conocer en detalle los mecanismos básicos de regulación en sistemas cardiovasculares más sencillos. En este trabajo, se va a utilizar una extensión de los esquemas originales cardiovasculares que va a distinguir entre nuevas regiones y va a dar un pequeño paso hacia ese modelo mucho más realista. El esquema circulatorio presenta innovaciones en cuatro regiones: en la función cardio-pulmonar, definiendo la función atrio-ventricular de una forma más fiel a la realidad; en la circulación coronaria incluyendo el efecto de la resistencia al flujo generada por la contracción del miocardio; en la distribución del flujo entre tramos de la aorta y finalmente incorporando las venas intratorácicas y la vena cava (unificando vena cava inferior y superior).

Estos cambios producen alteraciones en la distribución del flujo sistémico, volumen estresado y no estresado y en la forma en la que el corazón eyecta flujo al sistema arterial. En este trabajo se estudia la compatibilidad de los modelos de regulación existentes en la literatura con el sistema propio. La complejidad del sistema nervioso radica en la no linealidad de la influencia mutua de los diferentes señales de entrada y salida del mismo. Por esta razón, creemos necesario, en esta introducción, hacer un breve resumen, que indique las principales señales con las que modelamos el sistema.

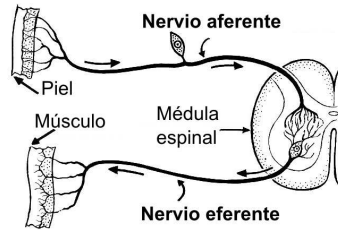


Figura 1.1: Diagrama explicativo del camino aferente y eferente. [110]

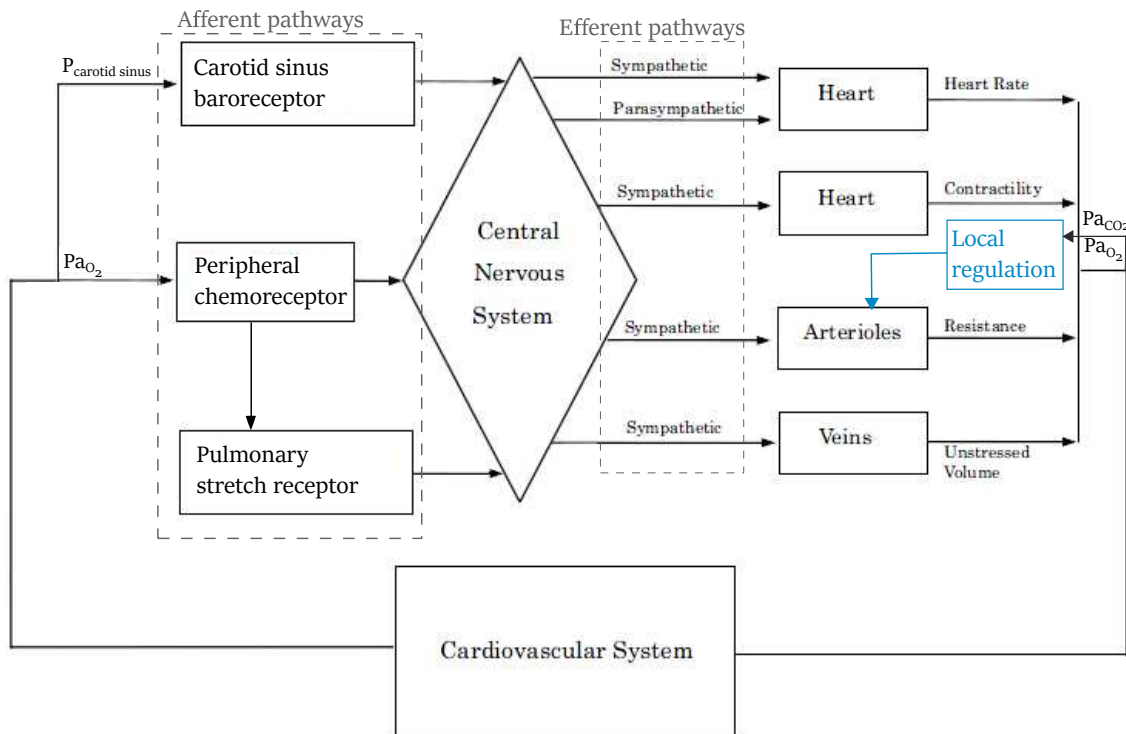


Figura 1.2: Esquema estructural de la regulación refleja

## 1.2. El sistema anatómico nervioso. Estado del arte.

La complejidad de los mecanismos por los que funciona el sistema anatómico nervioso (ANS) hace que todavía no se conozca con exactitud. Para modelarlo, hemos realizado una división en cuatro grupos funcionales que nos facilita la definición de la regulación refleja: los receptores de las señales aferentes; el sistema nervioso central (CNS); la respuesta de los efectores para controlar las señales y los nervios simpáticos y parasimpáticos.

En el sistema periférico nervioso, son las fibras aferentes nerviosas (axon) las que mandan el impulso nervioso gracias a las neuronas sensoriales aferentes. Las células nerviosas tienen que llevar el impulso desde los receptores sensoriales hasta el CNS. Y después tiene lugar la conducción eferente, que es la dirección contraria de la actividad neuronal, lleva los impulsos del CNS a los órganos actuadores en respuesta. La figura [1.1] representa este proceso. Los cuatro grupos funcionales y sus caminos aferentes y eferentes están integrados en el esquema detallado en la Figura [1.2].

En la actualidad, existen modelos matemáticos para describir las funciones de estos compartimentos. Ursino [102] desarrolló un modelo de sistema matemático que abarca una representación detallada del ANS

y que se ha demostrado que reproduce con fiabilidad el comportamiento del ANS ante un amplio rango de presiones de entrada en el sistema. Nuestro modelo presenta importantes diferencias, especialmente en la zona cardiopulmonar, definida siguiendo la propuesta de Sun [101]. Hemos generado un modelo que no se ciñe exactamente a ninguno de estos dos trabajos, sino que es una composición propia. Es en este modelo híbrido que detallaremos en el siguiente capítulo, en el que, a fin de aumentar el potencial predictivo de la herramienta, hemos incluido el sistema de autorregulación, con regulación refleja y local, propuesto por el mismo Ursino y colaboradores en diferentes artículos [103,104].

### 1.2.1. Barorreceptores

Los barorreceptores del seno carotideo, de la aorta y de los receptores cardiopulmonares, los cuales están distribuidos en distintos puntos del sistema cardiovascular (CVS), son los sensores de presión que dominan la estimulación de las respuestas reflejas a corto plazo en el cuerpo humano.

La presión arterial está regulada en base a un rango estrecho de presiones; la presión media arterial en adultos se encuentra normalmente entre los 85 y 100 mmHg. Es importante controlar ajustadamente esta presión para asegurar que un caudal adecuado llega a todos los órganos del cuerpo. Esto se logra mediante un sistema de sensores de presión con realimentación negativa. Los barorreceptores arteriales más importantes son el del seno carotideo (dónde está la bifurcación entre la arteria carótida externa e interna, ver figura 1.3) y el del arco aórtico. En este modelo de regulación se incluye únicamente el primero ya que tiene mayor sensibilidad y una presión máxima menor. Disponer de un árbol arterial mucho más desarrollado nos permitirá incluir los barorreceptores localizados en el arco aórtico y será una tarea a acometer en el futuro. La mayor sensibilidad del seno carotideo tiene lugar cerca de la presión arterial normal media; por lo tanto, cambios pequeños en la presión alrededor de este punto base de presión tienen efectos considerables que la mantienen muy cerca de ese mismo punto. Este punto base cambia cuando se hace ejercicio, cuando existe hipertensión, cuando existen fallos en el corazón, cuando se inyectan volúmenes o hay una hemorragia y ante cambios posturales. La propia respiración también tiene un efecto a través de la presión intra-torácica generada. Los barorreceptores están activados también cuando hay niveles normales de presión de sangre para poder informar al cerebro de posibles incrementos o decrementos en esta presión.

Los barorreceptores arteriales son sensores de estiramiento que se estimulan con la deformación de la pared cuando la presión cambia. Estos receptores identifican tanto el cambio en la presión media de sangre como el cambio en el ratio de presiones en un pulso. Los cambios que se inducen en la presión sanguínea viajan a través de las dos ramificaciones del ANS que son los nervios simpáticos y parasimpáticos (vagueles). Las respuestas reflejas a las actividades barorreceptoras tienen efectos moduladores de las funciones cardiacas, como el ritmo cardiaco o la contractibilidad cardiaca, o el tono vascular, como la resistencia vascular y los volúmenes no estresados venosos.

El sistema nervioso parasimpático está principalmente dirigido al corazón (ritmo cardíaco). La zona vagal y simpática tienen efectos contrarios en la regulación de la presión sanguínea. La activación simpática significa un incremento en la resistencia periférica total y en el gasto cardiaco por el incremento en la contractilidad del corazón y el ritmo cardiaco, lo que hace que la presión de sangre se incremente. Por el contrario, una activación del sistema parasimpático (vagal) provoca un decremento en el gasto cardiaco por un decremento en la frecuencia cardíaca, que es finalmente una bajada en la presión de la sangre. Simplificando, la activación de la zona parasimpática tiene un efecto estimulante mientras que la activación de la zona parasimpática (vagal) tiene un efecto calmante. En estado basal, ambos sistemas se encuentran en equilibrio.

Es precisamente la combinación de la inhibición del sistema simpático a la vez que la activación del parasimpático la que hace máxima la reducción de la presión sanguínea. La inhibición del sistema simpático reduce el valor de las resistencias periféricas, a su vez la activación del parasimpático baja el ritmo cardiaco (bradicardia refleja) y la contractilidad cardiaca. Esta combinación provoca una caída importante en la presión arterial de sangre. De la misma manera, la activación del sistema simpático con la inhibición del parasimpático permite a los barorreceptores elevar significativamente la presión.

El sistema barorreflejo provoca una rápida respuesta negativa, con la cual una elevada presión de la sangre causa de forma refleja un decremento en la misma. Esta presión que ha decrecido hace disminuir

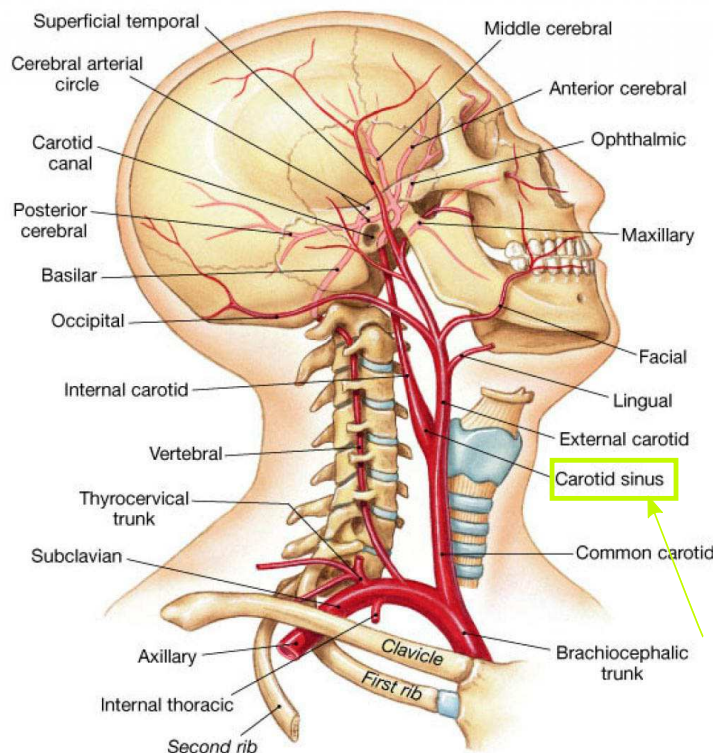


Figura 1.3: Localización del seno carotídeo. [36]

a su vez la señal barorrefleja por lo que el ritmo cardíaco aumenta para evitar un decremento excesivo de esta presión regulada y así llegar a los niveles normales de la misma. El sistema barorreflejo puede empezar a actuar en un tiempo menor al del ciclo cardíaco (fracciones de segundo), lo cual hace que los ajustes barorreflejos sean clave ante las hipotensiones posturales.

### 1.2.2. Quimiorreceptores

Un quimiorreceptor es un receptor sensorial especial que reacciona ante diferentes elementos químicos y genera señales biológicas. Estas señales pueden ser una acción potencial si el quimiorreceptor es una neurona [77] o en forma de neurotransmisor, que puede activar una fibra nerviosa cercana si el quimio-sensor es una célula sensorial especializada, como receptor de gusto en una papila gustativa [34,89] o en un quimiorreceptor periférico como el del glomus carotídeo [71]. De forma general, un quimio-sensor detecta sustancias químicas en el ambiente interno o externo del cuerpo humano y transmite esa información al CNS para generar una respuesta ante ellas [18,19].

Los quimiorreceptores periféricos son extensiones sensoriales del sistema nervioso periférico situados en los vasos sanguíneos que detectan cambios en la composición química de la sangre. Su función es mantener constante las concentraciones de las sustancias químicas que transporta la sangre. Estos sensores responden a variaciones en diferentes propiedades de la sangre, como baja concentración de oxígeno (hipoxia), alta concentración de dióxido de carbono (hipercapnia) y baja concentración de glucosa (hipoglucemia). La hipoxia y la hipercapnia son las condiciones más estudiadas, y son objeto de análisis en este trabajo.

El sistema respiratorio está regulado por los quimiorreceptores periféricos y centrales. Los quimiorreceptores periféricos y centrales presentan mecanismos ligeramente diferentes pero se ayudan a mantener controlado el pH, la presión parcial de oxígeno en sangre ( $P_{aO_2}$ ) y la presión parcial de dióxido de carbono ( $P_{aCO_2}$ ) en sangre.

Los quimiorreceptores periféricos, que son los que incluye el sistema regulatorio de nuestro modelo,

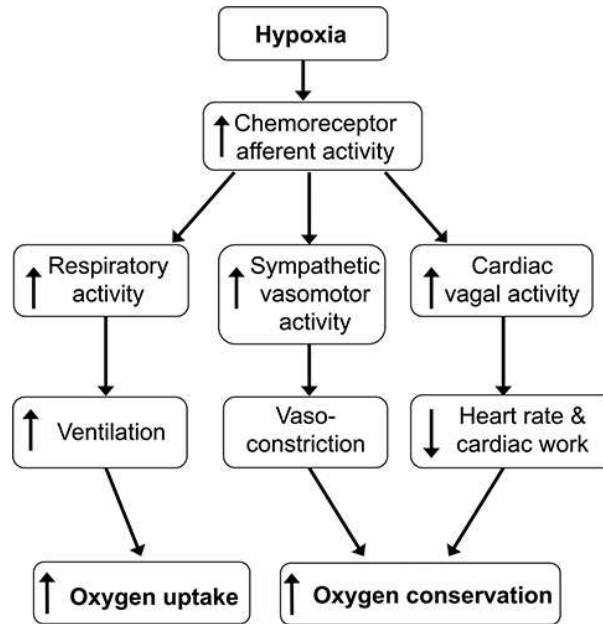


Figura 1.4: Efectos de la hipoxia en la regulación quimiorrefleja. [25]

están situados en el glomus carotídeo y en la zona aórtica detectando cambios en el oxígeno arterial o la presión parcial de oxígeno ( $Pa_{O_2}$ ) en la sangre que sale del ventrículo izquierdo. Los quimiorreceptores son relativamente poco insensibles pero su efecto es instantáneo.

Cuando estos detectan un déficit de oxígeno los impulsos aferentes llegan al centro respiratorio del tronco encéfalo para desencadenar una serie de respuestas que persiguen aumentar la  $Pa_{O_2}$ . Se aumenta el ciclo respiratorio y el volumen tidal ( $V_T$ , el intercambio de volumen de aire en una respiración) para aumentar el oxígeno que entra a los pulmones y que se difunde a la sangre. Se direcciona el flujo hacia los órganos con mayor sensibilidad a la hipoxia (déficit de oxígeno) como son el cerebro y el corazón principalmente. Para este fin, se modifican las resistencias periféricas de cada ramificación sistémica (extraesplánica, esplánica, muscular, coronaria y cerebral) para facilitar que el flujo de sangre vaya hacia las ramificaciones que menor resistencia oponen al flujo. Finalmente, aumentando el gasto cardíaco (CO) para que haya más flujo de sangre que llegue a los distintos tejidos del cuerpo, modificando el ritmo cardíaco (HR) y la elastancia cardíaca. A diferencia de los quimiorreceptores periféricos, sensibles al oxígeno, los quimiorreceptores centrales se localizan en la médula del flomus carotídeo y son más sensibles pero a cambios en la presión parcial arterial de dióxido de carbono,  $Pa_{CO_2}$ . Estos quimiorreceptores generan una realimentación negativa en el círculo de regulación afectando al sistema respiratorio. La ventilación aumenta cuando la  $Pa_{CO_2}$  lo hace también, para expulsar más  $CO_2$  y que su  $Pa_{CO_2}$  vuelva a valores normales. En este trabajo sólo incluiremos su efecto local. Comparativamente con la señal barorrefleja, cuando se detecta una bajada en la  $Pa_{O_2}$  y se activa la señal chemorrefleja se produce una activación del sistema vagal y también una activación del sistema simpático para que se generen todos los efectos ya comentados (aumento de TPR para reconducir el flujo, aumento CO y aumento de ventilación). La activación del sistema simpático provoca vasoconstricción (aumento de las resistencias periféricas) y el aumento de la elastancia activa del corazón (aumentar CO) pero a su vez el sistema vagal va a intentar que el corazón en un primer momento baje su ritmo para preservar el poco oxígeno disponible. Este conjunto de influencias mutuas se explica gráficamente en la Figura 1.4.

### 1.2.3. Regulación local del $O_2$ y $CO_2$

Además de la regulación refleja, para ayudar a que el flujo de sangre vaya hacia las zonas que tienen mayores necesidades metabólicas de oxígeno, existe físicamente una regulación local de las zonas sistémicas periféricas.



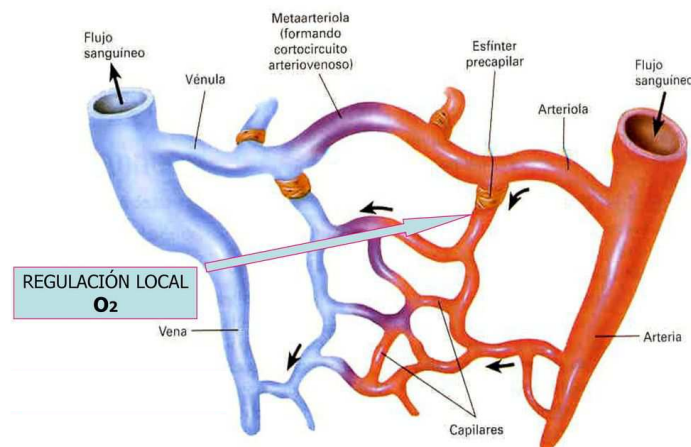


Figura 1.5: Descripción gráfica de los componentes de la microcirculación. [70]

Los mecanismos intrínsecos de regulación de sangre locales se encargan de satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos actuando sobre la microcirculación. Estos mecanismos operan completamente dentro del tejido en sí mismo y por lo tanto son independientes de los factores fisiológicos externos a ellos [63].

Esta regulación local cuenta principalmente con mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción. Cuando llega un flujo insuficiente a un tejido o el que llega tiene menos oxígeno (u otros nutrientes) del necesario, se produce una relajación del tejido y una segregación de ciertas sustancias (ácido láctico,  $CO_2$ , adenosina y iones de hidrógeno y potasio) para provocar la vasodilatación de las arteriolas y esfínteres precapilares (ver figura 1.5). Esta vasodilatación facilita el paso del flujo a través de las mismas, lo que en nuestro modelo significa una reducción de la resistencia periférica de la rama correspondiente. Las células producen varias de estas sustancias continuamente, pero es cuando el flujo no es lo suficientemente grande para arrastrarlas cuando se produce un aumento local en su concentración. El flujo cerebral es especialmente sensible a los cambios que se producen en la concentración de  $CO_2$  y los iones de hidrógeno en la sangre porque las funciones neuronales son muy sensibles a los cambios en el pH (que se determina con un balance entre el  $CO_2$  local y los iones de hidrógeno). Por ello su definición en el modelo se rige por unas ecuaciones diferentes de las de la regulación local de la zona muscular y coronaria.

Finalmente, en superposición a las señales quimiorreflejas, barorreflejas y de la ventilación pulmonar existe otro efecto directo de la hipoxia sobre las señales simpáticas que viene directo del sistema nervioso central (CNS). Para el correcto funcionamiento del CNS existe un valor mínimo de  $Pa_{O_2}$ . Por lo tanto, el CNS posee un límite propio de  $Pa_{O_2}$  para garantizar el punto de operación adecuado. Este límite se introduce en el modelo en las ecuaciones que definen las frecuencias de las fibras eferentes simpáticas como un término de compensación que tiene distinto valor para el corazón y para los vasos periféricos.

### 1.3. Contenidos del trabajo

En este trabajo, se realizó un esfuerzo inicial que no aparece en esta memoria para participar en el desarrollo y calibración del modelo hemodinámico de partida. Este modelo se ha compuesto específicamente para que sea lo suficientemente simple para poder implementar y analizar los sistemas de auto-regulación que hay en el cuerpo humano, pero a su vez, ha de ser lo suficientemente detallado para permitir un desarrollo posterior. La descripción de dicho modelo hemodinámico se lleva a cabo en el capítulo 2 de este trabajo.

En el capítulo 2, se describen los componentes de dicho modelo a través del circuito eléctrico del

modelo hemodinámico. Se detalla las zonas fisiológicas de las que consta y su correspondencia con los nodos y elementos existentes en el circuito eléctrico. Seguidamente se describen los componentes eléctricos del modelo y su significado en el circuito hemodinámico. Finalmente se presentan las ecuaciones que describen el comportamiento del flujo sanguíneo para poder comprender el cálculo que se lleva a cabo para determinar los parámetros del circuito. Se detallan también detenidamente las ecuaciones de la zona cardíaca que reproducen la pulsatilidad del flujo sanguíneo en el cuerpo humano.

En el siguiente capítulo se describe el sistema de auto-regulación que se ha introducido en el circuito hemodinámico. Para hacerlo se ha seguido el camino de las señales de la regulación refleja ya que se considera que es la forma más intuitiva. Se comienza describiendo las señales de entrada del sistema nervioso central, que son tres señales aferentes: barorrefleja, quimiorrefleja y del estiramiento pulmonar. Se detalla la formulación que ha permitido definir cada una de ellas y se introducen las gráficas necesarias para facilitar su comprensión. En el caso de la señal barorrefleja se presenta la reacción del modelo ante una hemorragia ya que esta situación permite ver cómo funciona la autorregulación con gran claridad. Con estas señales aferentes se permite identificar cuáles son los parámetros de entrada de todo el circuito hemodinámico.

Seguidamente se presentan las señales de salida del sistema nervioso central así como el efecto de la hipoxia en las mismas. Quedan completamente definidas de este modo las ecuaciones que permiten reproducir las señales eferentes (simpática y vagal). Estas señales permiten entender cómo reacciona el cuerpo humano ante distintas situaciones de presión e hipoxia.

Las señales eferentes son las que llegan a los efectores y por lo tanto las que modifican las variables del circuito. Las ecuaciones implementadas para describir la actuación de los efectores sobre el circuito cerrando el círculo de la regulación se han presentado seguidamente.

Finalmente, se ha determinado las ecuaciones que se han usado para añadir la regulación local del oxígeno y del dióxido de carbono en el circuito. Este efecto local es totalmente independiente de la regulación refleja pero tiene efectos sumamente importantes en el circuito. En esta sección se ha presentado gráficamente la respuesta de los parámetros más relevantes ante situaciones de hipercapnia.

El capítulo 4 se dedica a presentar, de entre las múltiples pruebas realizadas, dos casos test a los que se ha sometido al modelo. En ambas se simulan situaciones de hipoxia. En el primer caso se analiza la respuesta del modelo ante una hipoxia severa prolongada en condiciones normales. En el segundo test, se simula situación de denervación sino-aórtica en sujetos anestesiados y no anestesiados para observar cuanto se ciñe la respuesta del modelo a las respuestas en sujetos experimentales.

Los anexos se han escrito en inglés para permitir una mayor difusión del proyecto del que forma parte este trabajo. En el primer anexo se describe extensamente el modelo completo de regulación. De esta forma se puede hacer más hincapié en la determinación de los parámetros de regulación y en la posterior comparación entre los resultados parciales de cada camino aferente y eferente con los de referencia.

Finalmente el segundo anexo es el que considero realmente importante. Los resultados presentados en la parte central de esta memoria son una breve síntesis de todos los resultados y casos test parciales/totales que se han debido de realizar para evaluar la calidad de esta herramienta predictiva. La validación de todas las situaciones posibles es un paso previo fundamental a la calibración del sistema en configuraciones más complejas, que se desarrollarán en el seno de este proyecto en el futuro.

En este anexo se describe detalladamente cómo se han asumido las diferencias entre el modelo de referencia, del cual se ha obtenido prácticamente todo el sistema de regulación, y el que ocupa este trabajo. Seguidamente, se presentan los resultados del modelo ante variaciones de presión que se han llevado a cabo cuando únicamente estaba programada la regulación barorrefleja, analizando todas las variables afectadas de forma aislada y finalmente la situación de hemorragia.

El anexo culmina presentando resultados del modelo completo. Se parte de la simulación de una situación de hipoxia severa prolongada y temporal, para continuar analizando la evolución de distintas variables ante distintos niveles de hipoxia. Se han anulado uno a uno cada camino del sistema de regulación (receptores barorreflejos, quimiorreflejos, de estiramiento pulmonar y respuesta del CNS ante hipoxia) para reflejar su efecto individual. Se ha reproducido la situación de denervación en sujetos despiertos y anestesiados, para lo cual se han anulado diversos caminos agrupados de formas determinadas, como se presenta en el capítulo de resultados. También se ha reproducido la situación de ventilación controlada

en sujetos anestesiados. Los resultados de todas estas pruebas se presentan en este anexo junto con los resultados de referencia. Por ello es por lo que se considera esta parte del trabajo fundamental, porque es mediante la cual se han podido detectar errores, corregirlos y cerciorarse de que todas las vías del sistema de regulación están correctamente definidas.

Este trabajo servirá como una etapa inicial de la implementación y desarrollo de un modelo hemodinámico mucho más ambicioso, desarrollado en el Área de Mecánica de Fluidos de la Universidad de Zaragoza (MFC-T21) y que forma parte del proyecto de investigación: Computational Simulation Tools for Health Monitoring and Control of Cardiovascular Responses to Surgical Alterations. Los anexos han sido escritos en inglés a petición de la empresa financiadora, DEXTERA AS. para dar una mayor difusión al proyecto.

## Capítulo 2

# Modelo hemodinámico cardiovascular

El circuito hemodinámico en el cual se ha desarrollado el estudio es un circuito eléctrico que a través de resistencias, inertancias y complianzas es capaz de describir de forma certera la circulación de la sangre en el cuerpo humano. Para ello es necesaria la formulación de dimensión 0, la cual permite trabajar con valores promedio de las propiedades del sistema, simplificando así su definición.

Por lo tanto, resistencias ( $R$ ), inertancias ( $L$ ) y complianzas ( $C$ ) permiten definir cada vaso sanguíneo geoméricamente sabiendo que la presión ( $P$ ), el caudal ( $Q$ ) y el volumen ( $V$ ) son respectivamente el voltaje, la corriente y la carga en el circuito eléctrico equivalente. Los nodos que describen las cámaras cardiacas costan también de visco-elastancia ( $\Omega$ ) para permitir describir la variación de la elastancia de cada una de ellas con el tiempo y finalmente existe otro parámetro que permite definir las válvulas cardiacas ( $b$ ).

De este modo cada vaso sanguíneo queda definido como muestra la figura 2.1 en caso general, teniendo en cuenta que ciertos parámetros ( $\Omega$ ,  $b$ ) sólo existen en la zona cardiaca.

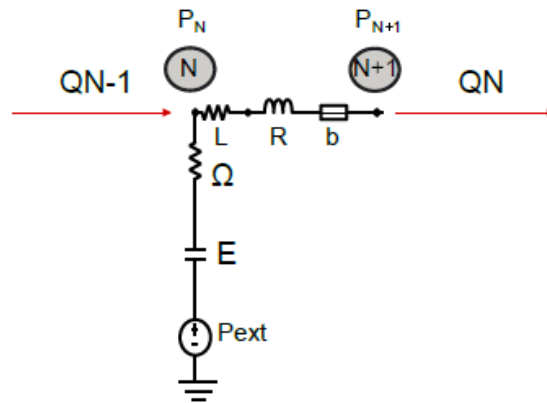
El modelo consta de una descripción del corazón como bomba pulsátil, para lo cual se definen las cámaras cardiacas con un modelo de elastancia variable en el tiempo. Se cuenta también con una definición bastante detallada de la zona sistémica diferenciando entre las arterias de mayor tamaño, y cinco distintas ramificaciones: zona muscular, coronaria, carotida, esplánica y extraesplánica (ver Fig. 2.2). En cada una de las cuales se define la zona venosa y la zona periférica. Finalmente el modelo incluye el sistema de regulación, con regulación local y regulación refleja. La cual es posible por la presencia de los barorreceptores, quimiorreceptores periféricos y del estiramiento pulmonar como señales nerviosas aferentes y de las señales simpáticas y parasimpáticas(vagal) como eferentes.

### 2.1. Modelo hemodinámico.

El modelo hemodinámico completo se compone básicamente de una sucesión de circuitos  $RLC$  en sus dos variantes. Para el caso de las cámaras cardiacas (con  $b$  y  $\Omega$ ) y para el reso de vasos sanguíneos (sin  $b$  y  $\Omega$ ). El orden de esta sucesión se ha determinado siguiendo el recorrido de la sangre en el sistema cardipulmonar.

Además, diferentes grupos de vasos sanguíneos estan sometidos a diferentes presiones externas. En el caso de las paredes del corazón, además de la presión externa( $P_{ext}$ ) existe la presión pasiva del pericardio( $P_{pc}$ ). Se define de este modo también la presión intratorácica ( $P_{it}$ ) que está relacionada con la presión intrapleurale existente en el pecho. Por ello todos los vasos y organos que se encuentran en esa zona se encuentran sometidos a esta presión.

Cabe comentar que en la zona coronaria existen ciertos elementos que no se han presentado. La explicación de estos elementos se ha llevado a cabo más detalladamente en estudios previos del circuito



(a) Definición general de vaso sanguíneo.

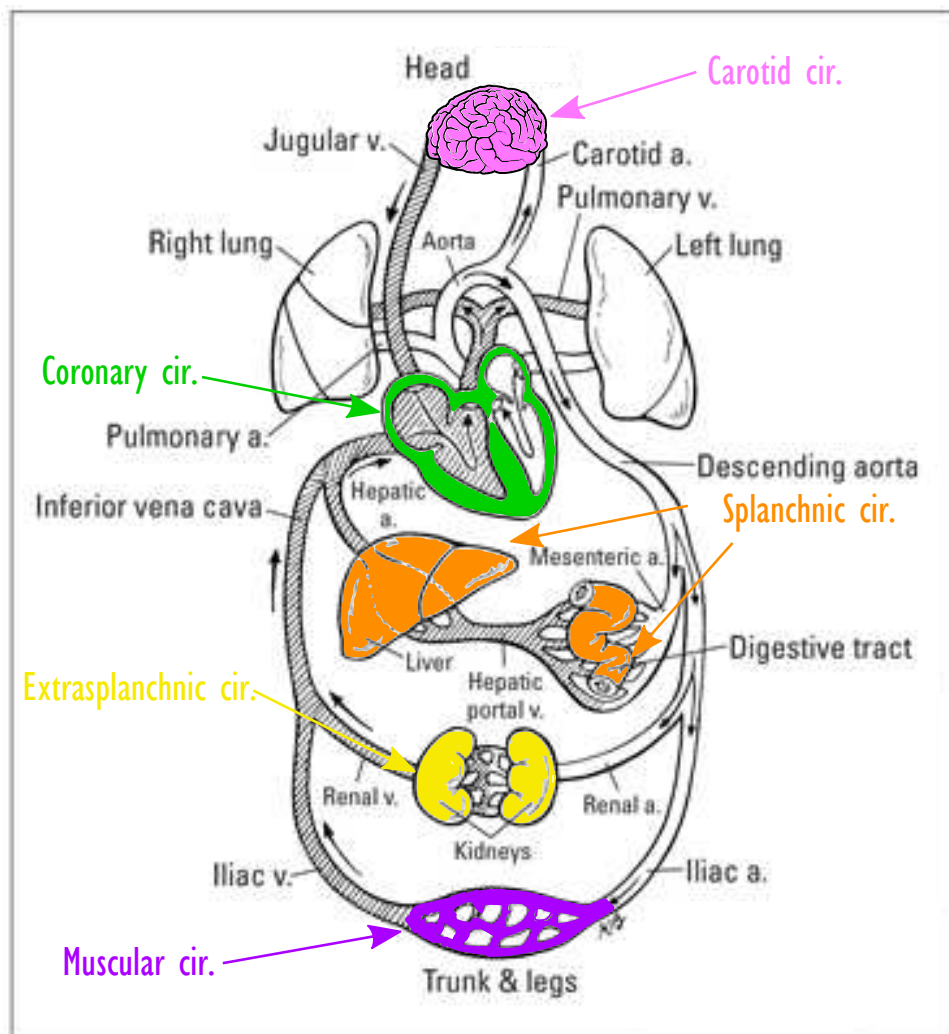
Figura 2.1: Circuito  $RLC$  para describir cada vaso sanguíneo

Figura 2.2: Representación gráfica de las cinco ramificaciones de la circulación sistémica de las que consta el modelo.

[16]. El detalle que debemos comentar, puesto que se va a tener en cuenta a la hora de llevar a cabo la regulación de esta zona, es la disposición de las resistencias periféricas en paralelo. Como se puede apreciar en el diagrama 2.3, se han dispuesto en esta zona dos resistencias paralelas para representar la zona epicárdica (la zona exterior de las paredes del corazón) y endocárdica (la zona interna de las paredes del corazón).

Con todo ello se ha generado el modelo que se dispone en la figura 2.3.

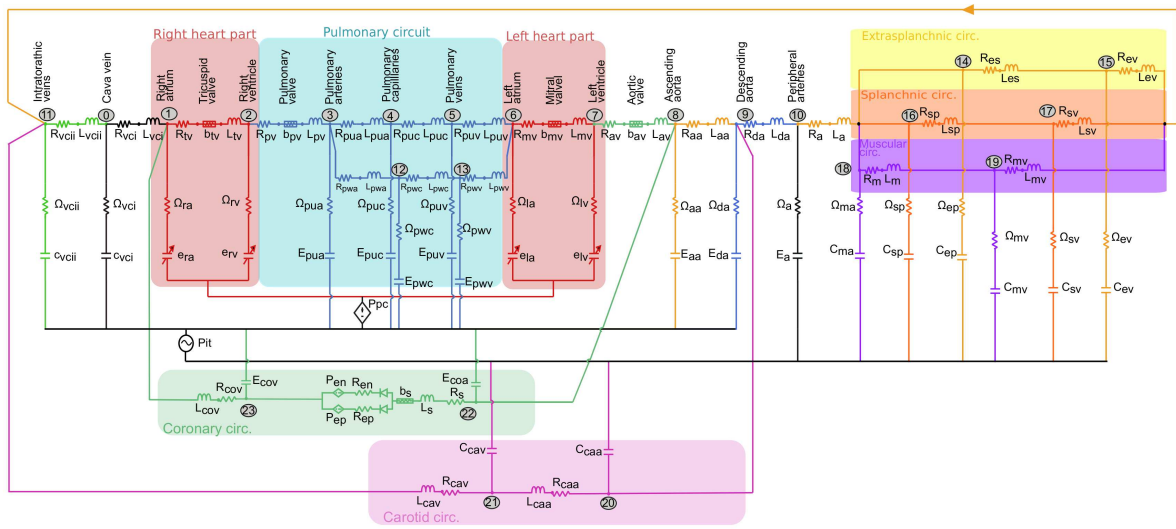


Figura 2.3: Modelo eléctrico objeto de estudio hemodinámico.

El circuito comienza en las venas intratorácicas, que son el nodo 11 situado en la izquierda en el diagrama 2.3. En este vaso sanguíneo es donde se junta la sangre desoxigenada que viene del cerebro (zona carótida) y de las zonas sistémicas muscular, esplánica y extraesplánica. Seguidamente la sangre atraviesa la vena cava para juntarse con la sangre desoxigenada procedente de la zona que envuelve el corazón (zona coronaria) antes de entrar a la aurícula derecha (nodo 1). Después la sangre llega al ventrículo derecho (nodo 2) atravesando la válvula tricúspide. La válvula pulmonar comunica este ventrículo con la zona pulmonar, y es en esta zona (nodos 3-5) donde se oxigena la sangre antes de llegar a la aurícula izquierda (nodo 6). A continuación, a través de la válvula mitral el flujo llega al ventrículo izquierdo (nodo 7). Desde ahí la sangre cargada de oxígeno se bombea atravesando la válvula aórtica, en este punto se separa la sangre que se queda en la zona que envuelve el corazón (nodos 22 y 23) y la sangre que va por la aorta ascendente (nodo 8) que se dirige al resto del cuerpo. La siguiente bifurcación se produce entre la sangre que se dirige al cerebro (nodos 20 y 21) y la que continúa hacia el resto del cuerpo (que no es ni la cabeza ni el corazón) por las arterias periféricas. En este punto se produce la última división del flujo entre tres ramas distintas: la zona muscular (que agrupa las extremidades inferiores y superiores), la zona esplánica (que comprende toda la zona visceral: intestino, estómago, páncreas, etc.), y la zona extraesplánica (el resto de órganos, p.e. los riñones). Cada una de estas ramificaciones (incluyendo la zona coronaria y carótida) consta de una zona periférica, donde la sangre todavía tiene oxígeno, y una zona venosa, donde la sangre ya ha dejado el oxígeno en los órganos correspondientes y comienza su

**Zona cardiopulmonar:**

- Nodo 1: Aurícula derecha
- Nodo 2: Ventrículo derecho
- Nodo 3: Arterias pulmonares
- Nodo 4: Capilares pulmonares
- Nodo 5: Venas pulmonares
- Nodo 12: Capilares enclav. pulm.
- Nodo 13: Venas enclav. pulm.
- Nodo 6: Aurícula izquierda
- Nodo 7: Ventrículo izquierdo

**Zona sistémica:**

- Nodo 8: Aorta ascendente
- Nodo 9: Aorta descendente
- Nodo 10: Arterias periféricas
- Nodo 11: Venas intratorácicas
- Nodo 0: Vena cava
- Circulación extra esplánica*
- Nodo 14: Vasos periféricos
- Nodo 15: Vasos venosos
- Circulación esplánica*
- Nodo 16: Vasos periféricos
- Nodo 17: Vasos venosos
- Circulación muscular*
- Nodo 18: Vasos periféricos
- Nodo 19: Vasos venosos
- Circulación carotida*
- Nodo 20: Vasos periféricos
- Nodo 21: Vasos venosos
- Circulación coronaria*
- Nodo 22: Vasos periféricos
- Nodo 23: Vasos venosos

retorno. Finalmente el círculo termina cuando estas tres ramificaciones se juntan para llegar de nuevo a las venas intratorácicas.

Cabe comentar la singularidad que aparece en el nodo 3, una ramificación que sale de este y acaba en el nodo 6. Cuya función es implementar la posibilidad de simular la presión de oclusión o enclavamiento pulmonar. Esta rama se compone de las arterias pulmonares de enclavamiento y dos vasos sanguíneos que representan los capilares y las venas de enclavamiento pulmonar, a los cuales se les ha asignado los nodos 12 y 13 respectivamente.

## 2.2. Parámetros hemodinámicos.

### ■ Resistencia ( $R$ )

El parámetro  $R$  representa la resistencia que encuentra el flujo debido al comportamiento viscoso de la sangre [35]. La presión promedio y el caudal están relacionados con la resistencia usando la ley de Darcy [61].

$$R = \frac{\beta \pi \mu L}{A^2}, \quad Q = \frac{\Delta p_R}{R} \quad (2.1)$$

donde  $\mu$  es la viscosidad dinámica de la sangre,  $\beta$  es una constante que caracteriza perfil de velocidad y  $\Delta p_R$  es la caída de presión en la resistencia. Teniendo en cuenta que la viscosidad se asume constante en las grandes arterias, la resistencia es proporcional la longitud del vaso e inversamente proporcional al área del mismo al cuadrado. Por lo tanto, son los vasos más pequeños los que tienen mayores resistencias. Si el caudal permanece constante, la caída de presión es proporcional a la resistencia. Es así como las mayores caídas de presión tienen lugar en las microcirculaciones.

La resistencia determina el caudal medio y la presión [5], pero no tiene efecto sobre la forma de las ondas de presión y caudal (la pulsatilidad del flujo sanguíneo). Ya que esta depende de la combinación de los elementos transitorios, que son la complianza y la inercia.

### ■ Complianza ( $C$ ) y Elastancia ( $E$ )

La capacitancia o complianza nos permite saber el volumen total acumulado en cada región vascular debido a un incremento en la presión. La formulación matemática es por lo tanto:

$$C = \frac{dV}{dp} \quad (2.2)$$

La capacitancia vascular puede ser no lineal y constar de una función exponencial relacionando la presión con el volumen. Nuestro modelo consta de la siguiente función que nos proporciona unos resultados aproximados a los presentados por Dah et al. [20].

$$p_{tr} = P_0 \cdot e^{\frac{v}{V_0}} \quad (2.3)$$

donde  $p_{tr}$  es la presión transmural,  $P_0$  es la presión transmural de referencia y  $V_0$  es la constante del volumen. La elastancia es la inversa de la conductancia y por lo tanto se pueden usar indistintamente. Aplicando la definición de esta en la ecuación 2.3 se define la elastancia transmural  $E_{tr}$ .

$$E_{tr} = \frac{dp}{dV} = \frac{P_0}{V_0} e^{\frac{v}{V_0}} = E_0 e^{\frac{v}{V_0}}. \quad (2.4)$$

donde  $E_0 = \frac{P_0}{V_0}$  es la elastancia para volumen cero. Sustituyendo 2.4 en la ecuación 2.3, el gradiente de la presión transmural en función de la elastancia queda ( $p_{tr}$ ) queda:

$$\Delta p_{tr} = E_{tr} V_0. \quad (2.5)$$

#### ■ Viscoelastancia ( $\Omega$ )

El término de viscoelastancia relaciona el cambio de volumen en los compartimentos elásticos con la pérdida de energía de la pared del propio compartimento. La viscoelastancia se define con una resistencia lineal en serie con la elastancia. En las cámaras de contracción,  $\Omega$  se representa como una resistencia no lineal que es directamente proporcional a la presión de la cámara, así se determina en el estudio de Shroff [92].

$$\Delta p_{\Omega} = \Omega \frac{dV}{dt} \quad (2.6)$$

$\Delta p_{\Omega}$  es la pérdida de energía debida a la resistencia del vaso a cambiar de volumen y  $\Omega$  es el coeficiente de viscoelastancia de la pared cardiaca.

#### ■ Inertancia ( $L$ )

En cada ciclo cardiaco la sangre se acelera durante la sístole y disminuye su velocidad durante la diástole, la fuerza de movimiento crea una inercia en la sangre [108]. Esta inercia se describe a través del parámetro inertancia. La inertancia del fluido previene de cambios bruscos en el flujo de un vaso sanguíneo y desde una perspectiva numérica, reduce las oscilaciones en la tendencia de la onda del caudal. El gradiente de presión debido a la inertancia ( $\Delta p_L$ ) se define como:

$$L = \frac{l\rho}{A}, \quad \Delta p_L = L \frac{dQ}{dt} \quad (2.7)$$

dónde  $\rho$  es la densidad de la sangre y  $l$  es la longitud del vaso.

#### ■ Válvulas cardiacas (b)

Las válvulas cardiacas tienen una relación presión-caudal cuadrática, que determina que la caída de presión causada por la apertura de la válvula es proporcional al cuadrado del caudal.

$$\Delta p_{valve} = b_{valve} Q_{valve} |Q_{valve}| \quad (2.8)$$

con  $q_{valve}$  el caudal que circula a través de la válvula. La resistencia de la misma ( $b_{valve}$ ) se determina como:

$$b_{valve} = \begin{cases} \rho / (2K_{dm}^2 a_{valve}^2) & a_{valve} > 0 \\ 0 & a_{valve} \leq 0 \end{cases} \quad (2.9)$$

donde  $a_{valve}$  es el área efectiva. Como se formula  $q_{valve} |q_{valve}|$  en vez de  $q_{valve}^2$  incluye el flujo antegrado y retrógrado. El coeficiente de descarga de la válvula,  $K_{dm}$ , se define con el ratio entre la



descarga actual y la teórica, pudiendo ser considerado también como el ratio de la válvula efectiva y actual en este caso ya que la pérdida viscosa es insignificante. El coeficiente de descarga depende de la geometría así como del número de Reynold,  $R_e$ , definido como:

$$R_e = \frac{\rho d_{valve} q_{valve}}{\mu A_{valve}} \quad (2.10)$$

donde  $A_{valve}$  es el área anatómica. Asumiendo un diámetro efectivo ( $d_{valve}$ ) de 1 cm para las válvulas, este término tiene un orden de 5000. Basándonos en los datos de Ireland [43] bajo esta circunstancia  $K_{dm}$  es aproximadamente 0.95. Por lo tanto se asume que aproximadamente  $K_{dm}$  vale uno.

El área efectiva  $a_{valve}$  se considera en vez del área anatómica  $A_{valve}$  en (2.9). Esta área efectiva se asume constante durante la diástole y cero durante la sístole. La apertura de la válvula ocurre con un gradiente negativo de presión (hacia delante). Los cambios en el tiempo de  $a_{valve}$  son independientes del caudal.

$$a_{valve} = \begin{cases} A_{valve} & P_{la} > P_v \\ A_{close} & P_{la} \leq P_v \end{cases} \quad (2.11)$$

dónde los términos  $A_{valve}$  y  $A_{close}$  representan el área de la válvula cuando esta abierta y cerrada respectivamente.

La ecuación 2.11 que define cada válvula es discontinua. Lo cual inestabiliza el método numérico cuando el gradiente de presión es cero. Para evitar este problema usamos una función sinusoidal similar a la función de la ecuación 2.11.

$$a_{valve} = A_{close} + \frac{1}{1 + e^{-\Delta P/P_{min}}} (A_{valve} - A_{close}) \quad (2.12)$$

En esta ecuación  $\Delta P$  representa el gradiente de presión entre dos regiones, y  $P_{min}$  es constante de presión de referencia, la cual hemos establecido con un valor de 0.0001 mmHg. Con la ecuación 2.12 se consigue una transición continua de cambio de área de la válvula debido a un cambio en el gradiente de presión. Ya que cuando el  $\Delta P$  sea muy pequeño el segundo sumando de la ecuación tiende a cero y por lo tanto  $a_{valve} = A_{close}$  y cuando  $\Delta P$  sea grande el término que multiplica en el segundo sumando ( $\frac{1}{1+e^{-\Delta P/P_{min}}}$ ) tiende a uno y por lo tanto  $a_{valve} = A_{valve}$ .

## 2.3. Ecuaciones que definen el flujo del modelo.

### Vaso sanguíneo general

- Volumen en un compartimento

De acuerdo con la Ley de Kirchoff (LCK) en cualquier circuito cerrado, para cada uno de los nodos del circuito en cualquier instante de tiempo, la suma de todas las corrientes que entran es igual a la suma de todas las que salen.

$$Q_{N-1} - Q_N - Q_E = 0 \quad (2.13)$$

donde  $Q_{N-1}$  es la corriente que entra en el nodo y que viene del nodo anterior,  $Q_N$  es la corriente que sale del nodo estudiado y  $Q_E$  es el caudal almacenado en el compartimento. El principio de conservación de la carga establece  $\frac{dV}{dt} = Q_E$  con  $V$  la carga eléctrica de la capacitancia  $C$ . Combinando ambas ecuaciones se tiene finalmente la ecuación que determina la variación de volumen en cada vaso:

$$\frac{dV_N}{dt} = Q_{N-1} - Q_N, \quad Q_N = \frac{P_N - P_{N+1}}{R_N} \quad (2.14)$$

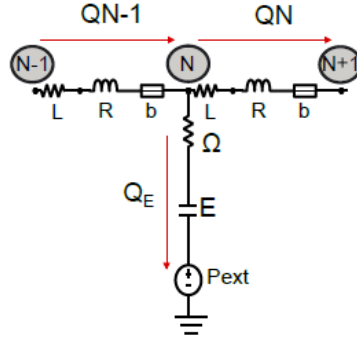


Figura 2.4: Circuito RLE para aclarar las ecuaciones de descripción del volumen

- Presión en un compartimento

La presión en un nodo se calcula con la caída de presión que existe entre sus elementos (viscoelastancia y elastancia) compendidos entre la presión del nodo y la presión externa. La presión en los nodos de las cámaras cardíacas se define de forma distinta (Apartado 2.3).

$$p_N - p_{ext} = E_N \cdot V_{0,N} + \Omega_N \frac{dV_N}{dt} \quad (2.15)$$

### Cámaras cardíacas

El corazón es un organo que se compone de dos cámaras superiores (aurícula izquierda y derecha) y dos cámaras inferiores (ventrículo izquierdo y derecho). Cada una de estas cámaras lleva a cabo un movimiento de diastole o relajación durante el cual la cámara se llena y otro movimiento de sistole o contracción durante el cual la cámara se vacía bombeando la sangre que contiene hacia el exterior. Cuando el corazón funciona adecuadamente estos movimientos están sincronizados, cuando las aurículas se encuentran en la diastole los ventrículos en la sistole y viceversa. Para ello el modelo contempla una función de variación de elastancia con el tiempo en la aurícula y otra en los ventrículos. Como ya se ha comentado previamente, cada cámara consta de todos los elementos presentados en la figura 2.1.

Por lo tanto procedemos a comentar las ecuaciones que gobiernan el flujo en estas cámaras.

- Relación presión-volumen en las cámaras

La relación presión- volumen  $p_{e(t)}$  se define de la siguiente manera:

$$p_{e(t)} = e(t)_{ch} (V - V_{dead}) \quad (2.16)$$

donde  $e(t)_{ch}$  es el valor de la elastancia variante en el tiempo,  $V$  y  $V_{dead}$  son el volumen y el volumen muerto de la cámara respectivamente.

La definición de la presión en las aurículas ( $p_{ch}$ ) queda:

$$p_{ch} - p_{ext} = e(t)_{ch} (V_N - V_{dead,N}) + \Omega \frac{dV_N}{dt}, \quad \Omega = \alpha_{ch} p_{ch} \quad (2.17)$$

con  $p_{ext}$  y  $p_{ch}$  la presión exterior y la presión en cada cámara respectivamente.

Esta ecuación es ligeramente diferente para los ventrículos. Debido a que en su caso existe interacción entre ellos a través del desplazamiento del septo, provocado por la diferencia de presión que existe entre las cámaras izquierdas y derechas (Figura 2.5).

El modelo de Maughan et [67] permite el acomplamiento directo de presión del ventrículo izquierdo y derecho. Dicho modelo cuenta con tres compartimentos elásticos. Además de los compartimentos de

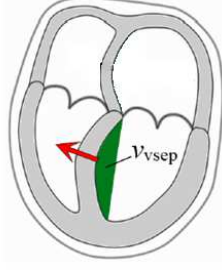


Figura 2.5: La interacción entre ventrículos puede ocurrir cuando la presión en un lado del septo es mayor que en el otro.

los ventrículos ( $e(t)_{rv}$  y  $e(t)_{lv}$ , derecho e izquierdo respectivamente), el septo se representa también como un compartimento elástico ( $E_s$  representa su elastancia efectiva). Bajo esta suposición la presión del ventrículo derecho se determina como la suma de la presión efectiva del mismo (en función del tiempo y del volumen) y la presión que se comunica a través del septo del ventrículo izquierdo. Quedando, por ejemplo, la presión del ventrículo derecho:

$$p_{lv} - p_{ext} = \frac{e(t)_{lv}}{1 + \frac{e(t)_{lv}}{E_s}} (V_{lv} - V_{dead}) + \frac{e(t)_{lv}/E_s}{1 + \frac{e(t)_{lv}}{E_s}} p_{rv} + \alpha_{lv} p_{lv} \frac{dV_{lv}}{dt} \quad (2.18)$$

con  $p_{lv}$  y  $V_{lv}$  la presión y el volumen del ventrículo izquierdo. Análogamente se determina la del ventrículo izquierdo:

$$p_{rv} - p_{ext} = \frac{e(t)_{rv}}{1 + \frac{e(t)_{rv}}{E_s}} (V_{rv} - V_{dead}) + \frac{e(t)_{rv}/E_s}{1 + \frac{e(t)_{rv}}{E_s}} p_{lv} + \alpha_{rv} p_{rv} \frac{dV_{rv}}{dt} \quad (2.19)$$

Maughan midió  $E_s$  en corazones aislados de perro exentos de influencia pericárdica y obtuvo las mismas elastancias ventriculares que en este modelo. Por lo tanto es adecuado adoptar valores experimentales directamente; asignando a  $E_s$  un valor de  $45.9 \text{ mmHg/ml}$ .

#### ■ Modelo de elastancia cardiaca para las aurículas.

La función de elastancia para las aurículas depende del tiempo y tiene la siguiente forma:

$$e(t)_{ch} = E_{a,ch} \tilde{e}_{ch}(t) + E_{b,ch} \quad (2.20)$$

$\tilde{e}(t)$  es una función denominada función de activación,  $E_{a,ch}$  es la amplitud de la elastancia de la cámara y  $E_{b,ch}$  es una constante que define la elastancia basal de la cámara.

#### ■ Modelo de elastancia cardiaca para los ventrículos.

La función de elastancia para los ventrículos depende también del tiempo:

$$e(t)_{ch} = E_{a,ch}^F \tilde{e}(t)_{ch} + E_{b,ch}^F, \quad E_{a,ch}^F = E_{a,ch} F, \quad E_{b,ch}^F = \frac{E_{b,ch}}{F} \quad (2.21)$$

$F$  es un factor modificador (2.21) que tiene en cuenta el mecanismo de la ley de Starling, ya que la elastancia ventricular depende del tiempo y del volumen. La dependencia del volumen se basa en el hecho de que la fuerza de contracción y la velocidad decrecen con el incremento en la precarga (el volumen al final de la diástole que estira el ventrículo izquierdo o derecho del corazón hasta su mayor dimensión bajo una demanda variable psicológica) [11]. Por lo tanto el factor  $F$  implementa una aproximación de primer orden para la relación de contractividad-precarga.

$$F = 1 - \frac{V_{EDLV}}{V_{max}} \quad (2.22)$$

donde  $V_{EDLV}$  es el volumen del ventrículo izquierdo al final de la diastole. Por lo tanto, cuando la precarga crece, la contractividad del ventrículo izquierdo decrece y la rigidez final del mismo crece. El parámetro  $V_{max}$  es empírico y controla la curvatura de la curva de Starling.

■ **Modelo de elastancia cardiaca exponencial.**

En este modelo se considera que los ventrículos se rigen por una curva de carga y descarga exponencial. Así la elastancia ventricular ( $\tilde{e}(t)$ ) se define como:

$$\tilde{e}(t)_v = \begin{cases} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_{vc}}}\right) & 0 \leq t \leq t_{ee} \\ \left(1 - e^{-\frac{t_{ee}}{\tau_{vc}}}\right) e^{-\left(\frac{t-t_{ee}}{\tau_{vr}}\right)^\lambda} & t_{ee} < t < T_r \end{cases} \quad (2.23)$$

$T_r$  es el tiempo del ciclo cardiaco;  $t_{ee}$  es el tiempo de eyección,  $\tau_{vc}$  es una constante de tiempo de la contracción ventricular y  $\lambda$  controla la forma de  $e_{lv}$  en la relajación. En situaciones normales,  $\tilde{e}_{lv}$  cae exponencialmente cuando  $\lambda$  es 1. Bajo ciertas discapacidades la relajación del ventrículo izquierdo se cambian por una forma de campana cuando  $\lambda$  vale 2.

La variación de la elastancia auricular se determina de la siguiente forma [100]:

$$\tilde{e}(t)_a = \begin{cases} \left(1 - e^{-\frac{t-t_{ac}}{\tau_{ac}}}\right) & t_{ac} \leq t \leq t_{ar} \\ \left(1 - e^{-\frac{t_{ar}-t_{ac}}{\tau_{ac}}}\right) e^{-\left(\frac{t-(t_{ar}-T_r)}{\tau_{ar}}\right)} & t_{ac} \geq t \geq t_{ar} - T_r \end{cases} \quad (2.24)$$

$\tau_{ac}$  es una constante de tiempo de la contracción auricular,  $\tau_{ar}$  es una constante de tiempo de la relajación auricular,  $t_{ar}$  es el tiempo de comienzo de la relajación, y  $t_{ac}$  es el tiempo de comienzo de la contracción.

■ **Relación del ciclo cardiaco con la duración sistólica ventricular.**

El ciclo cardiaco ( $HR$ ) es un factor fisiológico importante para la regulación del gasto cardiaco ( $CO$ ). Un cambio en el ritmo cardiaco no modifica solamente la duración de la sístole ventricular sino también la proporción de la duración de la sístole sobre el ciclo cardiaco completo. A pesar de existir diversas fórmulas que contemplan la variación de esta duración de la sístole con el  $HR$  ([41], [72]), ninguna de ellas se ha confirmado todavía válida para un amplio rango de  $HR$ . Sin embargo, una amplia cantidad de datos experimentales in vivo se han determinado relacionando el intervalo QT y el RR por medio del electrocardiograma (ECG) (ver figura 2.6). Los cuales han sido presentados en diversas referencias ([2], [6], [27], [28], [47], [81], [88]), definiendo  $RR$  como:

$$RR = \frac{60}{HR}. \quad (2.25)$$

En estas mismas referencias se permite obtener una fórmula para la relación  $RR-QT$  que concuerda con los datos obtenidos. De este modo hemos usado una función polinómica de segundo orden que sirve para repensetar los datos in vivo de las referencias:

$$QT = -0,33RR^2 + 0,69 \cdot RR + 0,029. \quad (2.26)$$

$QT$  es la duración en segundos de la sístole eléctrica ventricular que contempla desde el principio de QRS hasta el final de onda T en ECG.  $QT$  esta relacionada de forma cercana a la duración sistólica pero no es exactamente la misma. De este modo se puede asumir que  $T_{vcp}$  y  $QT$  están linealmente relacionadas.

$$T_{vcp} = \alpha \cdot QT. \quad (2.27)$$

La constante alfa ( $\alpha = 0,714$ ) se determina ajustando la curva de elastancia ventricular modelada (en  $HR = 80$  pulsaciones/min) a los datos medidos en la referencia ([90]). Para los otros parámetros

de tiempo usados en el modelo de las aurículas (Eq. 2.24), como los documentos que los relacionan con el HR son escasos, los hemos determinado en función de  $T_{vcp}$ , de la siguiente manera:

$$T_{acp} = 0,6 \cdot T_{vcp}, \quad T_{arp} = T_{acp}, \quad t_{ac} = T_r - T_{acp} - 0,05, \quad t_{ar} = t_{ac} - T_{acp} \quad (2.28)$$

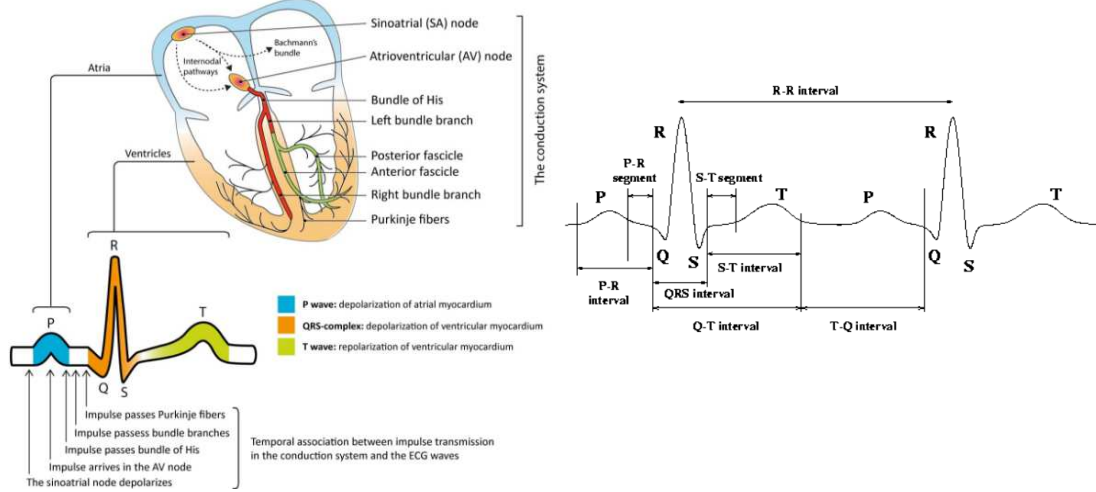


Figura 2.6: Aclaración sobre el electrocardiograma (ECG). Las ondas P y QRS representan la activación de la aurícula y del ventrículo respectivamente. La onda T se debe a la recuperación (repolarización) de los ventrículos.

### Discretización temporal

Para la resolución de las derivadas temporales en las ecuaciones se aplica el método de las diferencias finitas de primer orden de forma implícita. Por lo tanto cada parámetro que se deriva en el tiempo se necesita su valor en dos instantes de tiempo diferentes para poder calcularlo. Como el método es implícito se necesita el valor del parámetro en el instante actual del cálculo para calcular su valor en el siguiente instante de tiempo. Lo cual genera las siguientes ecuaciones discretizadas:

- Caudal en vasos sanguíneos y cámaras cardíacas :

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{N+1}^{n+1,m+1} = L_N \frac{Q_N^{n+1,m+1} - Q_N^{n,m}}{\Delta t} + R_N Q_N^{n+1,m+1} + b_N Q_N^{n+1,m+1} \left| Q_N^{n+1,m+1} \right| \quad (2.29)$$

- Volumen en vasos sanguíneos y cámaras cardíacas:

$$\frac{V_N^{n+1,m} - V_N^{n,m}}{\Delta t} = Q_{N-1}^{n+1,m+1} - Q_N^{n+1,m+1} \quad (2.30)$$

- Presión en los vasos sanguíneos:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = E_N V_{0,N} + \Omega_N \left( \frac{V_N^{n+1,m+1} - V_N^{n,m+1}}{\Delta t} \right) \quad (2.31)$$

- Presión de las aurículas:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = e(t)_N \left( V_N^{n+1,m} - V_{dead} \right) + \alpha_N p_N^{n+1,m+1} \left( \frac{V_N^{n+1,m+1} - V_N^{n,m+1}}{\Delta t} \right) \quad (2.32)$$

- Presión de los ventrículos:

$$p_N^{n+1,m+1} - p_{ext} = \frac{e(t)_N}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} \left( V_N^{n+1,m} - V_{dead} \right) + \frac{e(t)_N / E_s}{1 + \frac{e(t)_N}{E_s}} P_{NV}^{n+1,m+1} + \alpha_N p_N^{n+1,m+1} \left( \frac{V_N^{n+1,m+1} - V_N^{n,m+1}}{\Delta t} \right) \quad (2.33)$$

el índice  $n$  representa el instante actual, en el cual se saben los valores de todas las variables estáticas del sistema, el índice  $n + 1$  es el siguiente instante de tiempo en el cual queremos sacar la solución del sistema, y el índice  $m + 1$  se refiere a la iteración previa.

Para el realizar el cálculo del circuito hemodinámico se requiere la inicializan de las variables que se encuentran derivadas en la formulación usada. Dichos valores de incialización se concretan y justifican en cada apartado correspondiente dándoles un valor que esté cerca del valor que deben tomar.



## Capítulo 3

# Sistema de regulación

El sistema de regulación implementado en el modelo hemodinámico incluye regulación refleja y de regulación local.

La regulación refleja consta de señales aferentes, que son los impulsos nerviosos que llegan desde los receptores hasta el sistema nervioso central (CNS), señales eferentes, que son las que llevan la respuesta desde este sistema al órgano receptor correspondiente y de efectores, que son los que producen la acción fisiológica en la parte del organismo que corresponda.

La regulación local viene determinada por la presión parcial de oxígeno ( $Pa_{O_2}$ ) y de dióxido de carbono ( $Pa_{CO_2}$ ) correspondiente en cada vaso.

El circuito trabaja en círculo cerrado, lo que quiere decir que es autorregulado. Sin embargo, dispone de dos parámetros que se determinan externamente en este modelo en el que no está descrito el proceso de respiración. Estos parámetros son los que intervienen en la regulación local directamente,  $Pa_{O_2}$  y  $Pa_{CO_2}$  que son la presión arterial de oxígeno y de dióxido de carbono respectivamente.

### 3.1. Señales aferentes

Las señales aferentes se consiguen a través de los barorreceptores de alta presión, los quimiorreceptores periféricos y los receptores del estiramiento pulmonar.

#### 3.1.1. Barorreceptores arteriales

El cuerpo humano consta de diversos barorreceptores de alta y baja presión situados en distintos vasos sanguíneos. En este modelo se han incluido los barorreceptores arteriales de alta presión situados en el seno carotideo.

La complejidad del sistema barorreflejo se lleva estudiando experimentalmente desde hace varias décadas [33, 86]. Al ser un sistema no lineal en el que se juntan diversas señales de entrada y de salida es un sistema que describirlo supone cierta complejidad. El modelo matemático que se ha implementado en el circuito hemodinámico se ha basado en los estudios previos [7, 38, 84] siguiendo la propuesta de Ursino en su informe [105].

Este modelo matemático tiene en cuenta especialmente la pulsatilidad del flujo en el seno carotideo (que es donde se sitúan los barorreceptores) y la sensibilidad de los barorreceptores no solo ante la presión media sino también ante su rango de variación. Lo cual se ha llevado a cabo con una ecuación diferencial de primer orden, con una ganancia estática y una ganancia dependiente del ratio de cambio, en serie con una función estática de ajuste sigmoideo.

$$\tau_{p,b} \cdot \frac{d\tilde{P}}{dt} = P_b + \tau_{z,b} \cdot \frac{dP_b}{dt} - \tilde{P} \quad (3.1)$$



$$f_{ab} = \frac{f_{ab,min} + f_{ab,max} \cdot \exp(\frac{\tilde{P} - P_n}{k_{ab}})}{1 + \exp(\frac{\tilde{P} - P_n}{k_{ab}})} \quad (3.2)$$

con  $\tau_{p,b}$  y  $\tau_{z,b}$  constantes de tiempo para el polo y el cero del bloque dinámico lineal,  $P_b$  la presión en el seno carotideo,  $\tilde{P}$  la actividad del seno carotideo y la variable de salida del bloque dinámico (con dimensión de presión),  $f_b$  es la frecuencia de los picos de las fibras aferentes,  $f_{ab,max}$  y  $f_{ab,min}$  son los límites superiores e inferiores de frecuencia de descarga,  $P_n$  es el valor medio de la presión en el seno carotideo, y  $k_{ab}$  es un parámetro con dimensión de presión relacionado con la pendiente de la función estática en su valor central. Se denota con  $G_b$  el valor máximo de ganancia en los receptores.

En ciclo cerrado, la presión de la aorta descendente se toma como una buena aproximación de la presión en el seno carotideo ( $P_{CS} = P_9$  en la figura 2.3). Sin embargo durante las comprobaciones que se han llevado a cabo en los anexos (B.2) con el ciclo abierto,  $P_b$  es un parámetro de entrada del sistema que se ha ido variando según se requería para las pruebas.

Para entender las ecuaciones previamente presentadas se efectuó un análisis del tratamiento de la señal. Para lo cual se ha obtenido la transformada de Laplace de la ecuación 3.1 como se indica en el apartado A.1.1 y se ha llegado a la siguiente ecuación:

$$\frac{\tilde{P}(s)}{P_b(s)} = \frac{\tau_{z,b} \cdot s + 1}{\tau_{p,b} \cdot s + 1} \quad (3.3)$$

A través de la cual se ha obtenido el diagrama de bode presentado en los anexos 3.1. En esta misma ecuación, teniendo en cuenta los valores de las constantes de tiempo del polo y del cero ( $\tau_{z,b} = 6,370$  y  $\tau_{p,b} = 2,076$ ), se entiende la transformación que se presenta gráficamente en la figura 3.2. Donde la señal del seno carotideo ( $P_b$ ) se encuentra en fase con la señal de actividad del mismo ( $\tilde{P}$ ) pero amplificada tres veces (que es la relación entre las constantes de tiempo). Se cumple que la transformación de la onda genera una señal que está en fase pero multiplicada por tres porque la frecuencia de la pulsatilidad del seno carotideo es aproximadamente de 1.5 Hz y por lo tanto los términos no dependientes del tiempo en la ecuación 3.3 se pueden despreciar.

Finalmente esta señal de actividad del seno carotideo ( $\tilde{P}$ ) se gestiona con la ecuación de la función estática de ajuste sigmoideo (Eq. 3.2) y se convierte en la frecuencia de las fibras barorreceptoras ( $f_b$ ). Esta función lo que hace es introducir la función de actividad del seno carotideo entre los límites físicos que existen de frecuencia de las fibras nerviosas barorreceptoras (que han sido determinados experimentalmente). En esta misma figura 3.2a se puede apreciar la generación de la frecuencia de las fibras ( $f_b$ ) como acabamos de explicar.

Para concluir con la comprobación de la correcta definición de los barorreceptores se ha obtenido la gráfica presentadas en la figura 3.2b. La cual se ha comparado con la de referencia en el anexo A.1.1 donde se puede comprobar que los resultados son certeros.

El valor de los parámetros se presenta en la tabla 2 [102]. Siguiendo los valores presentados en la referencia [102] que asumen que las condiciones centrales se encuentran en los 92mmHg y que se basan en los experimentos de Chapleau y Abboud [13].

Teniendo en cuenta la discretización temporal del método implícito de cálculo se requiere la inicialización de los parámetros que intervienen en la ecuación dinámica de los barorreceptores ( $P_b$  y  $\tilde{P}$  ambos en dos instantes de tiempo ya que en la ecuación 3.1 ambos se encuentran derivados). La cual se lleva a cabo teniendo el valor de la presión del seno carotideo en el punto central ( $P_n$ ) de la función sigmoidea.

$$\left. \begin{array}{l} P_b^n \\ P_b^{n+1} \\ \tilde{P}^n \\ \tilde{P}^{n+1} \end{array} \right\} = P_n \quad (3.4)$$

Como el modelo se ha ido definiendo por fases, durante la primera fase solo se implementó esta regulación barorrefleja. Para cerciorarnos de que todo estaba bien definido y calculado hicimos una serie de pruebas al modelo, presentadas en el anexo B.2.

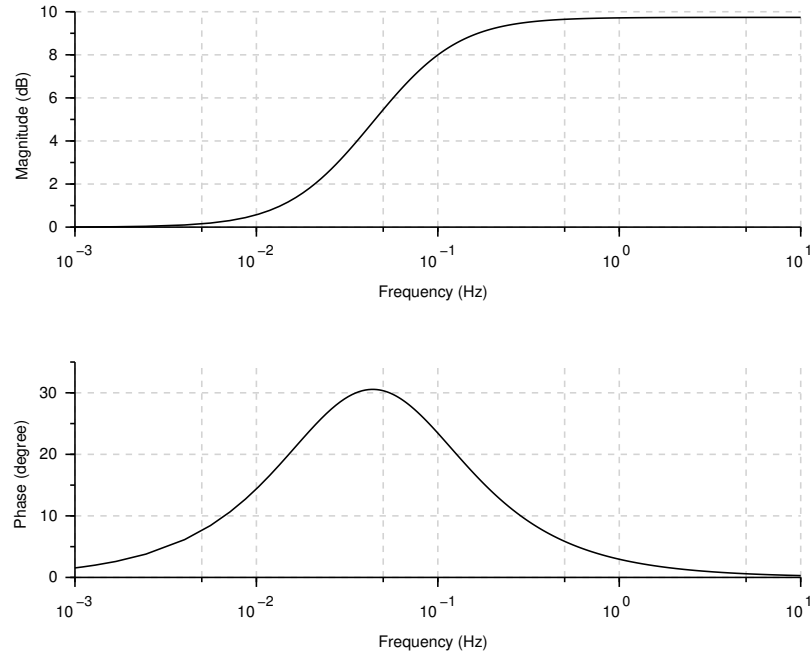


Figura 3.1: Modulo y fase de la transformación del bloque dinámico de los barorreceptores.

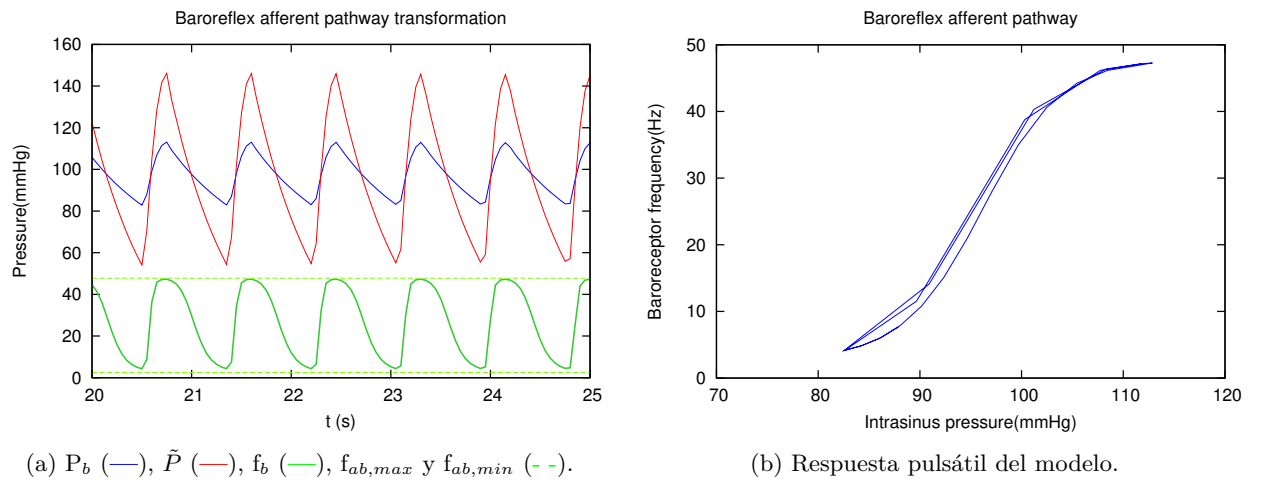


Figura 3.2: Tratamiento de los barorreceptores de la señal  $P_b(s)$  como se declara en las ecuaciones 3.1 y 3.2.

Aunque los barorreceptores responden ante bajadas y subidas en la presión arterial, su papel más importante es responder a reducciones repentinas en la presión arterial. Lo cual ocurre, por ejemplo, cuando una persona se pone de pie rápido o cuando sufre una pérdida de sangre (hemorragia). Esta situación es precisamente la que hemos simulado en el anexo B.2.2, que presentamos a continuación.

Hemos introducido pérdidas de sangre del  $\leq 10\%$  del volumen total de sangre corporal (5300 ml) durante 5 segundos cada una, que se repiten cuatro veces dejando 100 segundos entre cada pérdida. Los 100 primeros segundos los hemos utilizado para alcanzar la situación estacionaria y después de 20 segundos más hemos empezado las extracciones en las arterias periféricas (nodo 10 del circuito). Para comprobar que el sistema no almacena error hemos reintroducido la sangre extraída con la misma secuenciación hasta llegar al volumen inicial. Los resultados de ello se presentan en la figura 3.3.

La pérdida de sangre hace disminuir el volumen total y, por lo tanto, significa bajada de presión arterial (Fig 3.3a). El cuerpo reacciona ante esta caída de presión intentando contrarrestar su efecto. La TPR se incrementa (fig. 3.3d) así como el ritmo cardíaco (3.3c). Las elastancias aumentan de valor (3.3f) aumentando la contractilidad del corazón para intentar aumentar el gasto cardíaco (3.3b), aunque este disminuye debido a que el volumen de sangre estresado baja por la pérdida de sangre impuesta. Lo cual es así a pesar de que el volumen de sangre no estresado también disminuye para poner más sangre en circulación (3.3e).

### 3.1.2. Quimiorreceptores periféricos

De forma similar que en el modelo de los barorreceptores, el modelo de los quimiorreceptores periféricos consta de una bloque dinámico y una función estática no lineal. Sin embargo, teniendo en cuenta que los quimiorreceptores no dependen del ratio de cambio basta con un simple filtro de paso bajo de primer orden. Así lo hemos implementado siguiendo la ecuación descrita en la referencia por Ursino M and Magosso E [103]. La curva estática sigue en este caso una tendencia hiperbólica negativa [8] con límites físicos de saturación que se han determinado con una combinación de funciones exponenciales según se presenta en la ecuación 3.6.

La asignación de los valores de los parámetros de las ecuaciones se han obtenido de la referencia [103] que a su vez se basa en los datos experimentales de Biscoe et al. [9]. Los cuales determinan que la actividad aferente permanece constante y no aumenta mientras que  $Pa_{O_2}$  es mayor de  $\sim 100$  mmHg. Lo cual se muestra gráficamente en la figura 3.4.

Por lo tanto, las ecuaciones que determinan la regulación quimiorreceptora son:

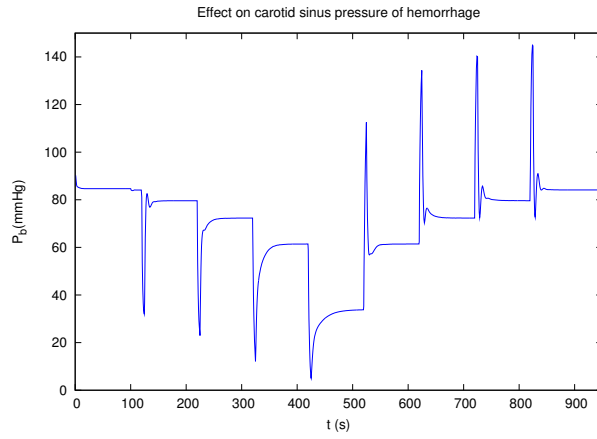
$$\varphi_{ac}(Pa_{O_2}) = \frac{f_{ac,min} + f_{ac,max} \cdot \exp\left(\frac{Pa_{O_2} - P_{O_2n}}{k_{ac}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{Pa_{O_2} - P_{O_2n}}{k_{ac}}\right)} \quad (3.5)$$

$$\frac{df_{ac}}{dt} = \frac{1}{\tau_c} \cdot (-f_{ac} + \varphi_{ac}) \quad (3.6)$$

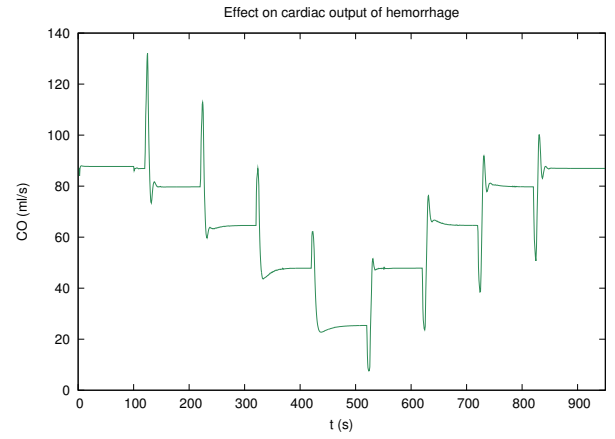
$f_{ac}$  es la frecuencia de los picos de las fibras aferentes,  $f_{ac,max}$  y  $f_{ac,min}$  son la frecuencias de saturación inferior y superior de la frecuencia de descarga,  $k_{ac}$  es un parámetro de dimensión de presión relacionado con la pendiente de la función sigmoidea en el punto central,  $P_{O_2n}$  es  $P_{O_2}$  en el punto central de la función sigmoidea, y  $\tau_c$  es la constante de tiempo del bloque dinámico.

Para mostrar el funcionamiento de las ecuaciones presentadas hemos introducido decrementos secuenciales en la presión parcial de oxígeno arterial según se muestra en la figura 3.5. Donde se puede analizar fácilmente el comportamiento de los barorreceptores ante una caída en la  $Pa_{O_2}$ . Primero el bloque estático introduce las variaciones de la presión entre los límites de las frecuencia de descarga convirtiendo la señal de presión en  $\varphi_{ac}$  con una tendencia negativa. Al contrario de lo que pasaba con los barorreceptores, en este caso la activación de la señal aferente se produce con un decremento en la señal de entrada. Después esta señal ( $\varphi_{ac}$ ) se gestiona en el bloque dinámico (Eq. 3.6), gracias al cual se puede describir el tiempo requerido por el sistema cardiovascular para realizar los primeros ajustes reflejos.

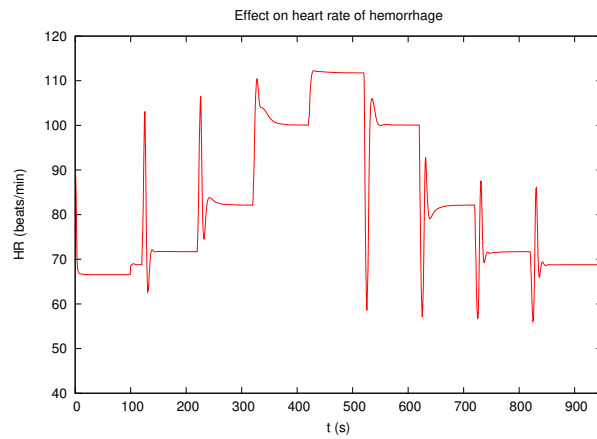
En este caso los parámetros que requieren de una inicialización son  $f_{ac}^n$ ,  $f_{ac}^{n+1}$  y  $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$ , la cual se realiza a través del valor normal de  $Pa_{O_2}$ .



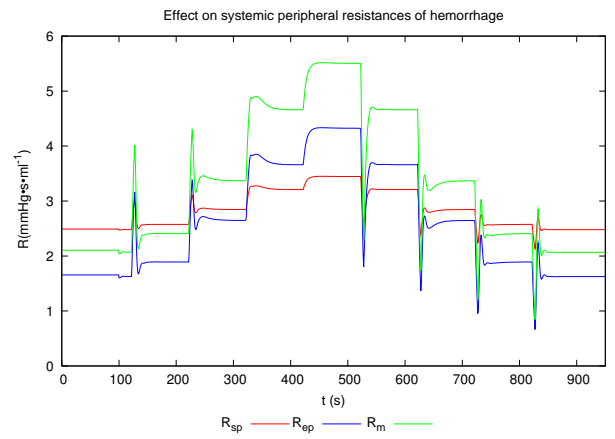
(a) Cambios en la presión del seno carotideo.



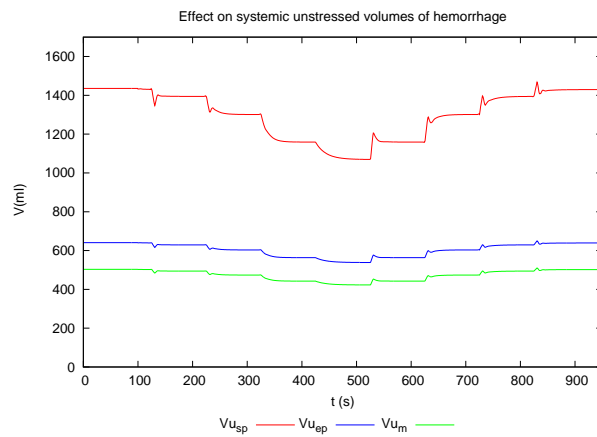
(b) Cambios en el gasto cardiaco.



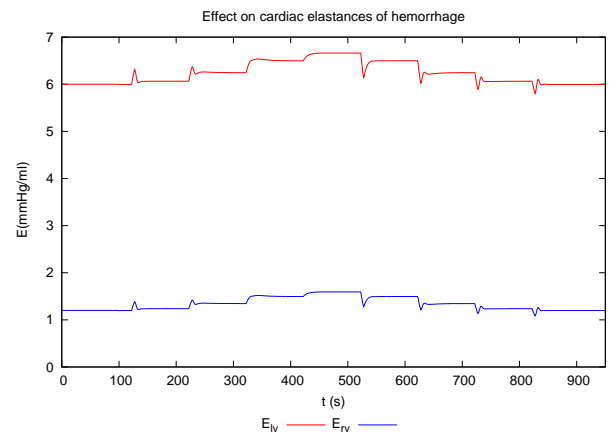
(c) Cambios en el ritmo cardiaco.



(d) Cambios en las resistencias.



(e) Cambios en el volumen no estresado.



(f) Cambios en las elastancias activas cardiacas.

Figura 3.3: Respuesta barorrefleja ante hemorragia y transfusión.

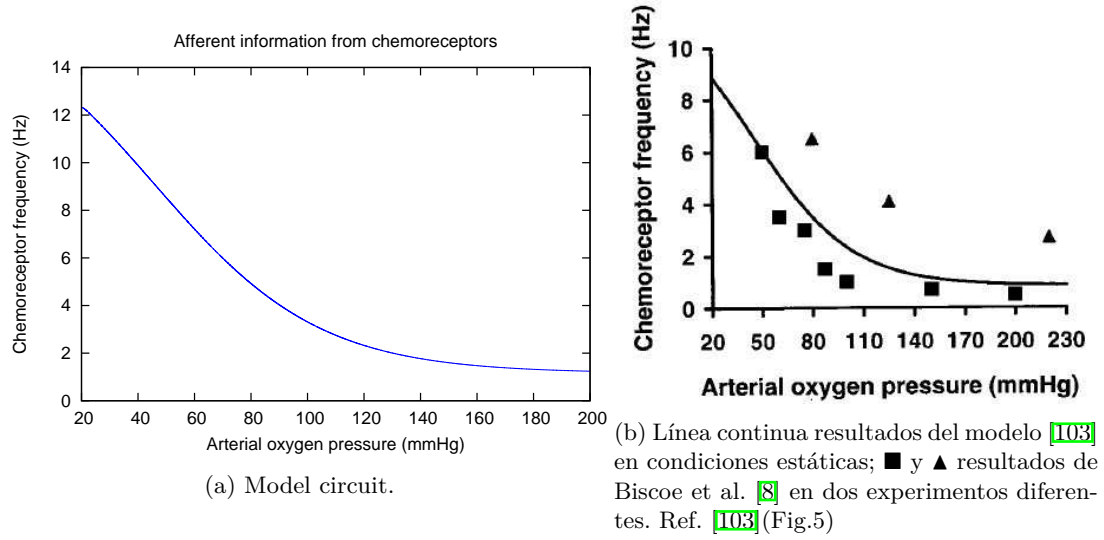


Figura 3.4: Información aferente de los quimiorreceptores (pulsos/s vs.  $PaO_2$ ) en condiciones de isocapnia ( $PaO_2 = \text{cte}$ ).

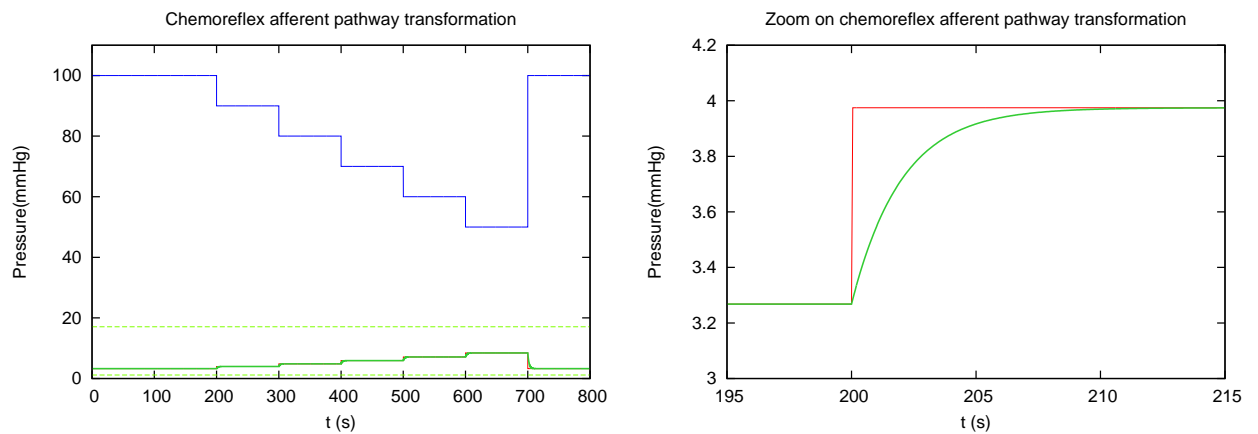


Figura 3.5: Transformación de  $\varphi_{ac}(PaO_2)$  en  $f_{ac}$  según Eq. A.10.  $\varphi_{ac}(PaO_2)$  (—),  $f_{ac}$  (—),  $f_{ac,min}$  y  $f_{ac,max}$  (—)

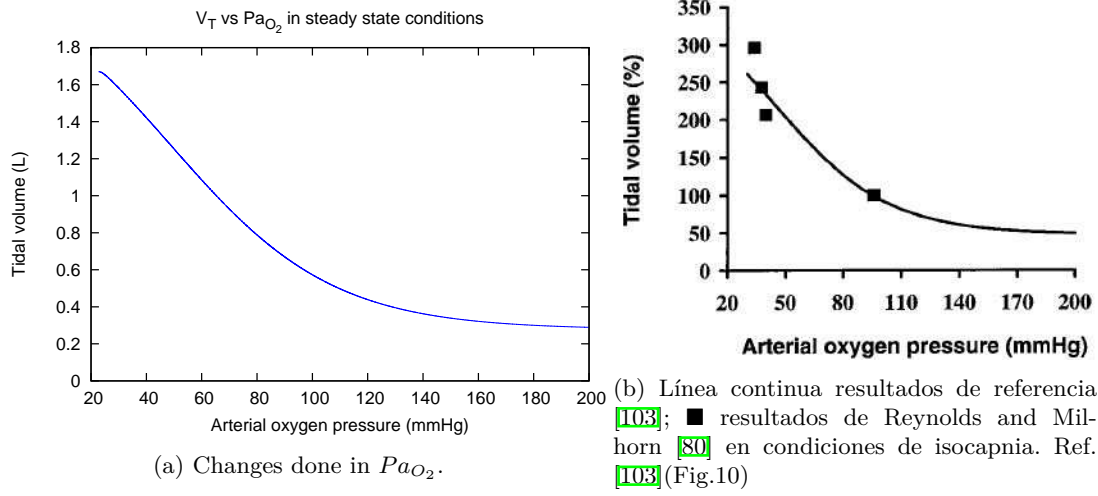


Figura 3.6: Valores de  $V_T$  ante cambios de  $Pa_{O_2}$  en condiciones estacionarias.

$$\left. \begin{array}{l} \varphi_{ac}^n(Pa_{O_2}) \\ f_{ac}^n \\ f_{ac}^{n+1} \end{array} \right\} = \varphi_{ac}(Pa_{O_2} = 100mmHg) \quad (3.7)$$

### 3.1.3. Receptores del estiramiento pulmonar.

#### ■ Ventilación pulmonar.

El modelo tiene en cuenta la variación del volumen tidal( $V_T$ ) como una entrada de los receptores de estiramiento pulmonar. Para ello se ha definido el cambio en el volumen tidal( $V_T$ ) a través de una ecuación diferencial lineal de primer orden con un retraso puro [74]. Como se detalla en los anexos A.1.3, el valor de los parámetros de las ecuaciones se ha determinado en base a datos experimentales de las referencias [14,15,80].

Los músculos respiratorios reaccionan ante cambios en los quimiorreceptores cambiando la ventilación. Por simplicidad hemos asumido que el único parámetro que se controla es el volumen tidal ( $V_T$ ) según se indica en la ecuación 3.8.

$$V_T = V_{T_n} + \Delta V_T \quad (3.8)$$

$$\frac{dV_T}{dt} = \frac{1}{\tau_{\dot{V}}} \cdot (-\Delta V_T + G_{\dot{V}} \cdot [f_{ac}(t - D_{\dot{V}}) - f_{ac,n}]) \quad (3.9)$$

con  $V_{T_n}$  y  $\Delta V_T$  representando el  $V_T$  y sus cambios debidos a la activación de los quimiorreceptores. Como en la mayoría de los estudios clínicos, hemos asumido que en condiciones estacionarias  $V_T$  es una función lineal de la actividad de los quimiorreceptores. La respuesta ventilatoria incluye un retraso puro ( $D_{\dot{V}}$ ) en una ecuación de primer orden con una constante de tiempo  $\tau_{\dot{V}}$ . Definiendo así la ecuación 3.9. Donde  $G_{\dot{V}}$  es un factor de ganancia, requerido para reproducir datos experimentales y  $f_{ac,n}$  es el valor de la frecuencia de los quimiorreceptores en estado basal.

La figura 3.6 nos ha permitido verificar la capacidad del modelo de reproducir la respuesta del  $V_T$  ante variaciones de  $Pa_{O_2}$  y compararlo con los datos experimentales [80] expuestos en el documento de referencia [102].

El inflado de los pulmones activa los receptores del estiramiento pulmonar a través de las fibras vagales [1]. Los datos experimentales determinan que es la presión de inflado pulmonar la que activa las

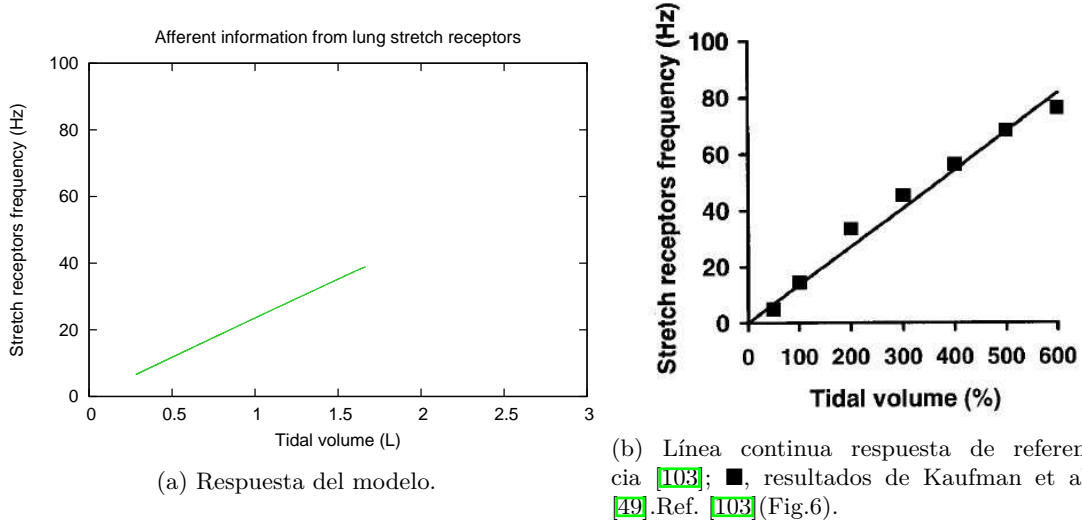


Figura 3.7: Información aferente de la adaptación del estiramiento pulmonar con la frecuencia de las fibras.

fibras de actividad vagal [49, 73]. Para permitir la determinación del valor de los parámetros según los datos in vivo se ha asumido que la relación entre el  $V_T$  y la presión de inflado es lineal en un rango moderado de inflado pulmonar (ver eq. 3.10). El valor concreto de los parámetros se ha determinado según las referencias [40, 85, 102, 103], lo cual se detalla en el apartado de los anexos A.1.3. Además de ello la respuesta incluye una ecuación de primer orden dinámica Eq. 3.11

$$\varphi_{ap}(V_T) = G_{ap} \cdot V_T \quad (3.10)$$

$$\frac{df_{ap}}{dt} = \frac{1}{\tau_p} \cdot (-f_{ap} + \varphi_{ap}) \quad (3.11)$$

con  $G_{ap}$  como factor constante de ganancia y  $\tau_p$  es la constante de tiempo de la respuesta aferente del inflado pulmonar.

La definición correcta de ambas ecuaciones se ha comprobado obteniendo la figura 3.7 en la cual se obtiene  $f_{ap}$  en función de cambios impuestos en  $V_T$ . Esto se ha verificado al obtener los mismos resultados que en la referencia [103].

La inicialización de variables en este caso ha sido simple ya que se contaba con el valor del volumen tidal en condiciones basales por lo tanto:

$$V_T = V_{T_n} \quad (3.12)$$

$$\left. \begin{array}{l} \varphi_{ap}^n(V_T) \\ f_{ap}^n \\ f_{ap}^{n+1} \end{array} \right\} = \varphi_{ap}(V_T = V_{T_n}) \quad (3.13)$$

## 3.2. Señales eferentes

Las vías aferentes del modelo constan de las fibras neuronales simpáticas y parasimpáticas (vaginales). Su actividad no depende linealmente de las señales aferentes, de hecho se componen de una suma ponderada de las distintas actividades (quimiorreceptores, barorreceptoras y receptoras del estiramiento pulmonar). Además, la información aferente incluye un término de compensación (offset) que está modulado por la respuesta hipóxica del CNS (explicado en los anexos A.2.3) para el caso de las fibras simpáticas.

Las fibras vagales se dirigen únicamente al corazón para participar en la regulación del ritmo cardiaco. Por el contrario, las fibras simpáticas se dirigen al corazón a la vez que a los vasos sanguíneos. La regulación simpática consta por ello de dos ecuaciones diferenciadas ya que el corazón y los vasos sanguíneos cambian con tendencias distintas.

Hemos asumido que la actividad simpática decrece con una tendencia exponencial negativa ante la información aferente inhibitoria, y con una tendencia positiva exponencial, hasta un nivel de saturación, ante información aferente excitatoria. De maneras similar, la información inhibitoria aferente provoca un incremento en la actividad vagal, disminuyendo el ritmo cardiaco, y una información excitatoria crea una reducción en la frecuencia vagal.

### 3.2.1. Vías simpáticas eferentes

El sistema simpático afecta a las resistencias periféricas y los volúmenes no estresados de las zonas esplánica, extraesplánica y muscular así como a las eslastancias activas cardiacas y al periodo cardiaco. Por ello existe una distinción entre fibras eferentes simpáticas del corazón ( $f_{sh}$ ), por un lado, y de los vasos periféricos ( $f_{sp}$ ) por otro. La función que relaciona la actividad de las fibras aferentes (baro, quimio y ventilación pulmonar) con la de las fibras eferentes simpáticas tiene una tendencia exponencial [102], en la cual se genera el valor final con una suma ponderada de todas las señales de entrada. Esta función tiene también un límite de saturación fisiológico que se impone en la ecuación. Los parámetros de dichas ecuaciones se asignan según las mediciones de Wang et al. [107].

En el anexo A.2.1 se determinan con mayor precisión las fuentes de los parámetros de la ecuación de las fibras aferentes de los vasos periféricos [3, 22-24, 102] y del corazón [1, 21, 22, 46, 65, 102].

Los parámetros ponderados que introducen las señales barorreflejas y de los receptores del estiramiento pulmonar son negativos, con un efecto de inhibición, ya que cuando estas señales se activan tiene un efecto vasodilatador, para bajar la presión. Por el contrario el peso de los quimiorreceptores es positivo, excitatorio.

Las ecuaciones de las fibras aferentes simpáticas por lo tanto son:

$$f_{sp} = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{b,sp}f_{ab} + W_{c,sp}f_{ac} - W_{p,sp}f_{ap} - \theta_{sp})] \quad (3.14)$$

$$f_{sh} = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{b,sh}f_{ab} + W_{c,sh}f_{ac} - \theta_{sh})] \quad (3.15)$$

with

$$f_{sh} = \min\{f_{sh}, f_{es,m\acute{a}x}\}, \quad f_{sp} = \min\{f_{sp}, f_{es,m\acute{a}x}\}, \quad (3.16)$$

con  $f_{sp}$  and  $f_{sh}$  la frecuencia de los picos de las fibras simpáticas a los vasos periféricos y al corazón respectivamente,  $f_{es,0}$ ,  $f_{es,\infty}$ ,  $k_{es}$ ,  $f_{es,m\acute{a}x}$  son constantes (con  $f_{es,m\acute{a}x} > f_{es,0} > f_{es,\infty}$ ), y  $W_{b,sp}$ ,  $W_{b,sh}$ ,  $W_{c,sp}$ ,  $W_{c,sh}$  y  $W_{p,sp}$  son los pesos ponderados, elegidos para reproducir resultados fisiológicos. Finalmente,  $\theta_{sp}$  y  $\theta_{sh}$  son los términos de compensación impuestos por la respuesta del CNS ante situaciones de hipoxia.

Introduciendo variaciones en el  $V_T$  hemos realizado una prueba para comprobar el correcto funcionamiento de las fibras simpáticas eferentes de los vasos periféricos observando cómo cambia su resistencia periférica. Lo cual se presenta en la figura 3.8

### 3.2.2. Vía vagal eferente

La determinación de los parámetros de la respuesta vagal [40, 46, 48] no es tan simple como la simpática dado que este nervio no lleva solo información eferente sino también información aferente de los barorreceptores aórticos y cardiopulmonares. El peso asignado a la señal barorreceptora ha sido positivo, para minimizar la primera respuesta sobre el ritmo cardiaco [32, 33]. Los quimiorreceptores también tienen un peso positivo que se debe a que el cuerpo intenta aprovechar el oxígeno disponible en el primer momento del déficit [22].



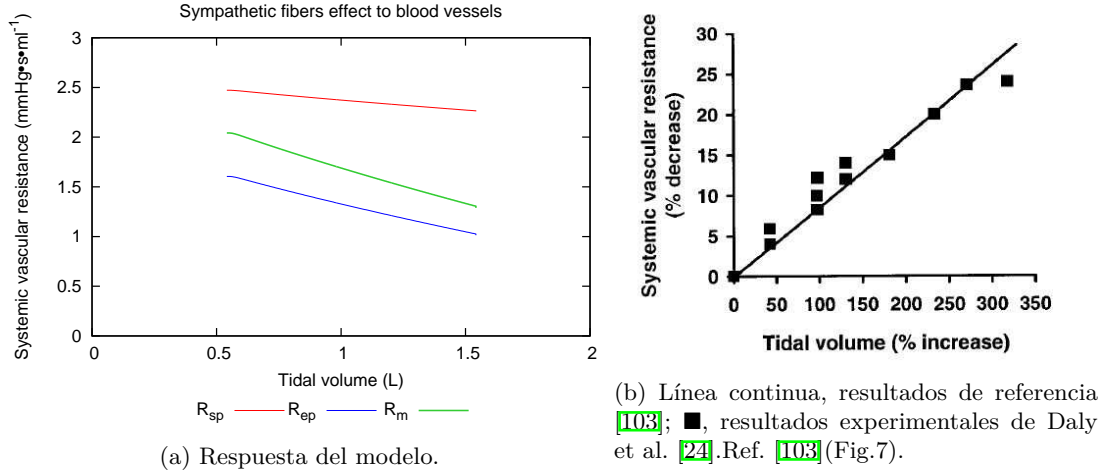


Figura 3.8: Cambios en las resistencias periféricas con regulación refleja ( $R_{ep}$ ,  $R_{sp}$  y  $R_m$ ) por variaciones en el volumen tidal  $V_T$ .

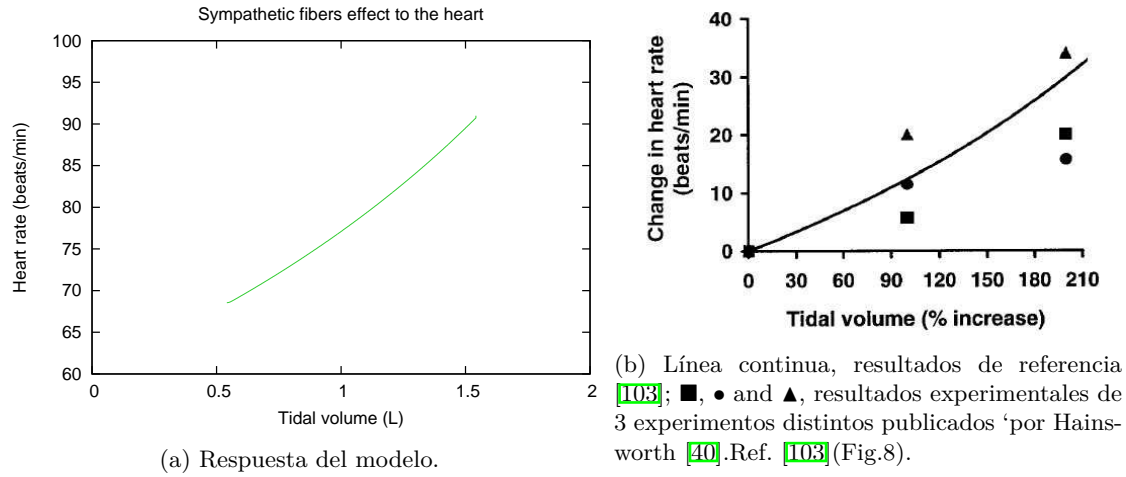


Figura 3.9: Cambios en el ritmo cardiaco por la activación de los receptores de estiramiento pulmonar.

$$f_v = \frac{f_{ev,0} + f_{ev,\infty} \exp \left[ \frac{f_{ab} - f_{ab,0}}{k_{ev}} \right]}{1 + \exp \left[ \frac{f_{ab} - f_{ab,0}}{k_{ev}} \right]} + W_{c,v} f_{ac} - W_{p,v} f_{ap} - \theta_v \quad (3.17)$$

$f_v$  es la frecuencia de los picos de la señal eferente vagal,  $f_{ev,0}$ ,  $f_{ev,\infty}$ ,  $k_{ev}$  son parámetros constantes (con  $f_{ev,\infty} > f_{ev,0}$ ),  $f_{ab,0}$  es el valor central de la frecuencia de las fibras barorreflejas,  $W_{c,v}$  y  $W_{p,v}$  son los pesos de los parámetros ponderados que reproducen datos experimentales y  $\theta_v$  es el término de compensación en este caso constante.

### 3.3. Efecto de la hipoxia sobre el CNS

Los nervios simpáticos de los vasos periféricos y del corazón están bajo el control del CNS mediante los términos de compensación. La dependencia de estos términos con la presión parcial arterial de oxígeno  $Pa_{O_2}$  incluye una función estática no lineal [3.18] y un filtro de paso bajo de primer orden [3.19]. La función estática mantiene prácticamente nulo el efecto del CNS sobre las fibras simpáticas aferentes mientras la

$Pa_{O_2}$  no baje de un valor límite. Si se sobreasa este límite su efecto es decisivo para el valor final de la frecuencia simpática.

Según Koehler et al. [50] el efecto del CNS es significativo en el ritmo cardiaco y en la elastancia cardiaca también en niveles moderados de hipoxia, mientras que su efecto sobre los vasos periféricos sólo es evidente cuando los niveles de  $Pa_{O_2}$  son muy bajos. Por ello el término de compensación del corazón ( $\theta_{sh}$ ) tiene un límite superior (para empezar a tener efecto a menores niveles de hipoxia), que el de los vasos periféricos ( $\theta_{sp}$ ) [50, 82]. Los asignación del valor de los parámetros se detalla en el anexo A.2.3 según las referencias [50, 66].

$$\chi_{sp}(Pa_{O_2}) = \frac{\chi_{min,sp} + \chi_{max,sp} \cdot \exp\left[\frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sp}}}{k_{isc,sp}}\right]}{1 + \exp\left[\frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sp}}}{k_{isc,sp}}\right]} \quad (3.18)$$

$$\frac{d\theta_{sp}}{dt} = \frac{1}{\tau_{isc}} \cdot (-\theta_{sp} + \chi_{sp}) \quad (3.19)$$

$$\chi_{sh}(Pa_{O_2}) = \frac{\chi_{min,sh} + \chi_{max,sh} \cdot \exp\left[\frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sh}}}{k_{isc,sh}}\right]}{1 + \exp\left[\frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sh}}}{k_{isc,sh}}\right]} \quad (3.20)$$

$$\frac{d\theta_{sh}}{dt} = \frac{1}{\tau_{isc}} \cdot (-\theta_{sh} + \chi_{sh}) \quad (3.21)$$

con  $\chi_{max}$  y  $\chi_{min}$  los niveles de saturación superiores e inferiores de la respuesta hipóxica,  $P_{O_{2n}}$  es la  $P_{O_2}$  en el punto central de la función sigmoidea, y  $k_{isc}$  es un parámetro con dimensiones de presión, relacionado con la pendiente de la función sigmoidea en el punto central. Finalmente,  $\tau_{isc}$  es una constante de tiempo cuyo valor es mayor que otras constantes de tiempo usadas en el modelo.

La inicialización de variables parte de haber inicializado previamente el valor de  $Pa_{O_2}$ .

$$\left. \begin{matrix} \chi_{sp}^n(Pa_{O_2}) \\ \theta_{sp}^n \\ \theta_{sp}^{n+1} \end{matrix} \right\} = \chi_{sp}^n(Pa_{O_2} = P_n) \quad \left. \begin{matrix} \chi_{sh}^n(Pa_{O_2}) \\ \theta_{sh}^n \\ \theta_{sh}^{n+1} \end{matrix} \right\} = \chi_{sh}^n(Pa_{O_2} = P_n) \quad (3.22)$$

## 3.4. Respuesta de los efectores

### 3.4.1. Efectores de control reflejo

La regulación refleja afecta a todo los parámetros regulados en el cuerpo exceptuando las resistencias periféricas de la zona carótida y coronaria. La ecuación que regula la respuesta refleja de los efectores ante la estimulación simpática consta de un retraso puro, una función logarítmica estática y una función dinámica de primer orden con una constante de tiempo real. Una descripción más extensa de estas ecuaciones se lleva a cabo en el anexo A.3.1. La función estática es creciente para la regulación de las elastancias activas cardiacas y las resistencias sistémicas periféricas y decreciente para los volúmenes no estresados venosos sistémicos y el periodo cardiaco. El periodo cardiaco está regulado a su vez por la estimulación vagal con una relación proporcional en este caso.

El valor de los parámetros de las ecuaciones varía en función del tipo de parámetro regulado según se indica en este mismo anexo A.3.1, siendo estos diferentes para las resistencias periféricas, para los volúmenes no estresado venosos, para el periodo cardiaco y para las elastancias.

Así las ecuaciones 3.23-3.25 presentan las ecuaciones de regulación refleja de los efectores sobre las resistencias periféricas, para los volúmenes no estresado venosos de la zona muscular, esplánica y extra-esplánica.

$$\sigma_\theta = \begin{cases} G_\theta \cdot \ln [f_{sp}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sp} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sp} < f_{es,min} \end{cases} \quad (3.23)$$

$$\frac{d\Delta\theta}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} (-\Delta\theta + \sigma_\theta) \quad (3.24)$$

$$\theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_0 \quad (3.25)$$

Las ecuaciones 3.26-3.28 describen la regulación refleja sobre la elastancia activa del ventrículo derecho e izquierdo.

$$\sigma_\theta = \begin{cases} G_\theta \cdot \ln [f_{sh}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sh} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sh} < f_{es,min} \end{cases} \quad (3.26)$$

$$\frac{d\Delta\theta}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} (-\Delta\theta + \sigma_\theta) \quad (3.27)$$

$$\theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_0 \quad (3.28)$$

donde  $\theta$  denota el parámetro controlado genéricamente ( $R_{mp}, R_{sp}, R_{ep}, Vu_{mv}, Vu_{sv}, Vu_{ev}, E_{max,rv}$ , o  $E_{max,lv}$ ),  $\sigma_\theta$  es la salida de la ecuación estática,  $\tau_\theta$  y  $D_\theta$  son la constante de tiempo y el retraso puro,  $f_{es,min}$  es el límite para estimulación simpática, y  $\Delta\theta$  es el cambio de parámetro de la regulación simpática.  $G_\theta$  es un factor de ganancia constante, positivo para los mecanismos sobre  $E_{a,rv}, E_{a,lv}, R_{mp}, R_{sp}$ , y  $R_{ep}$  pero negativo para  $Vu_{mv}, Vu_{sv}$ , and  $Vu_{ev}$ .

En el caso de la resistencia periférica muscular, el valor de  $\sigma_{R_{mp}}$  no determina su valor final ya que esta está a su vez regulada localmente por el  $O_2$  y el  $CO_2$  como se explica en el siguiente apartado.

El periodo cardiaco se obtiene a través del valor de la señal aferente vagal y la simpática del corazón. La ecuación que contempla la influencia simpática es similar a las previamente definidas pero la de la señal vagal es diferente ya que se asume una dependencia lineal. Esto se define en las ecuaciones 3.29-3.33

$$\sigma_{T_s} = \begin{cases} G_{T_s} \cdot \ln [f_{sh}(t - D_{T_s}) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sh} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sh} < f_{es,min} \end{cases} \quad (3.29)$$

$$\frac{d\Delta T_s}{dt} = \frac{1}{\tau_{T_s}} (-\Delta T_s + \sigma_{T_s}) \quad (3.30)$$

$$\sigma_{T_v} = G_{T_v} \cdot [f_v(t - D_{T_v})] \quad (3.31)$$

$$\frac{d\Delta T_v}{dt} = \frac{1}{\tau_{T_v}} (-\Delta T_v + \sigma_{T_v}) \quad (3.32)$$

$$T(t) = \Delta T_v + \Delta T_s + T_0 \quad (3.33)$$

el símbolo  $T_0$  representa el periodo cardiaco en la ausencia de inervación cardiaca.

En estas ecuaciones el parámetro que debemos inicializar es el del valor de cada señal eferente en el instante del retraso puro. Para ello le hemos dado el valor inicial de cada señal aferente determinado previamente a todos los instantes previos requeridos.

### 3.4.2. Efecto local del O<sub>2</sub> y del CO<sub>2</sub>

#### Efecto local del O<sub>2</sub>

La hipoxia provoca vasodilatación en las zonas coronarias, cerebral (carótida) y muscular por medio de la regulación local debido a la relajación en la pared arterial y la segregación de ciertas sustancias (p.e. adenosina). Para simular el efecto de ello hemos usado una ecuación diferente para cada compartimento. Para determinar la cantidad de oxígeno hemos analizado la concentración de O<sub>2</sub> en la sangre que abandona cada compartimento (zona venosa).

El efecto local del O<sub>2</sub> depende linealmente del cambio en la concentración de O<sub>2</sub> en vena a través de un filtro de paso bajo cuyos parámetros se han determinado gracias a la referencia [55].

La concentración de O<sub>2</sub> en cada compartimento ( $C_{vj,O_2}$ ) la obtenemos a través de un balance de masa entre la extracción de O<sub>2</sub> y el ratio de consumo de cada uno de ellos, según la ecuación [3.39]. La concentración arterial de O<sub>2</sub> ( $Ca_{O_2}$ ) se obtiene a través de la  $Pa_{O_2}$  (que es uno de los dos parámetros de entrada del modelo) usando las ecuaciones de disociación de Spencer et al. [97] [3.37] [3.38]. Asumiendo constante el consumo de O<sub>2</sub> de la zona muscular y cerebral y dependiente de la potencia media del corazón para la zona coronaria, como se indica en las ecuación [3.36].

La potencia media del corazón se obtiene con un filtro de paso bajo sobre la potencia instantánea del ventrículo izquierdo y derecho ( $\omega_h$ ):

$$\omega_h = -P_{lv} \cdot \frac{dV_{lv}}{dt} - P_{rv} \cdot \frac{dV_{rv}}{dt} \quad (3.34)$$

$$\frac{dW_h}{dt} = \frac{1}{\tau_\omega} \cdot (\omega_h - W_h) \quad (3.35)$$

con  $\tau_\omega$  la constante de tiempo del filtro.

$$\dot{M}_h = \frac{W_h}{W_{h,n}} \cdot \dot{M}_{h,n} \quad (3.36)$$

donde el sufijo n se usa para denotar el valor basal de la cantidad correspondiente.

$$Ca_{O_2} = C \cdot \frac{FO_2^{\frac{1}{a}}}{1 + FO_2^{\frac{1}{a}}} \quad (3.37)$$

$$FO_2 = Pa_{O_2} \cdot \frac{1 + \beta \cdot Pa_{CO_2}}{K \cdot (1 + \alpha \cdot Pa_{CO_2})} \quad (3.38)$$

con  $C, \alpha, \beta$  y  $K$  parámetros constantes.

$$C_{vj,O_2} = Ca_{O_2} - \frac{\dot{M}_j}{Q_j} \quad (3.39)$$

$Q_j$  es el caudal en cada compartimento j (muscular, coronario o carótida), y  $\dot{M}_j$  es el consumo de O<sub>2</sub> en el mismo compartimento, constante en el caso del cerebro y muscular ( $\dot{M}_b$  y  $\dot{M}_m$ ) y determinado previamente para el caso del corazón por la ecuación [3.36].

Finalmente el factor modificador de cada resistencia periférica debido la regulación de O<sub>2</sub> local ( $x_j$ ) se determina a través de un filtro de paso bajo de primer orden con una ganancia en función de la concentración de O<sub>2</sub> en cada compartimento correspondiente como describe la ecuación [3.40].

$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{1}{\tau_j} \cdot [-x_j - G_{j,O_2} \cdot (C_{vj,O_2} - C_{vj,O_2n})] \quad (3.40)$$

$C_{vj,O_2n}$  es la concentración venosa de  $O_2$  en cada compartimento  $j$  ( $j = b, h$ , o  $m$ ) en condiciones normales (cuando el flujo de sangre,  $Pa_{O_2}$ , y el tejido metabólico están en las condiciones basales).  $G_{j,O_2}$  ( $j = b, h$ , o  $m$ ) es un factor de ganancia constante.

Los parámetros de las ecuaciones se han descrito en base a resultados experimentales [26, 51, 60, 68, 69, 106] según se detalla brevemente en el anexo A.3.2.

La inicialización de las variables en este caso se lleva a cabo dándole a la potencia media del corazón su valor basal que es un valor constante de entrada del modelo ( $W_h = W_{h,n}$ ) y a los factores modificadores debido a la regulación local de  $O_2$ , que es el otro parámetro que se encuentra derivado, basta con inicializarlo en valor nulo. Ya que al ser un factor no va a distar su valor de este, por lo tanto ( $x_j^n = x_j^{n+1} = 0, 0$ ).

### Efecto local del $CO_2$

Como ya se ha comentado el  $CO_2$  tiene un importante efecto vasodilatador en la zona coronaria, cerebral y muscular. Se ha hecho uso de nuevo de un filtro de paso bajo de primer orden de la  $Pa_{CO_2}$  para simularlo. Los parámetros se han asignado reproduciendo datos experimentales [12, 54, 78, 79, 98].

Debido a que esta regulación es más severa en los vasos cerebrales (flujo carótido), estos tienen unas ecuaciones diferentes a las de las otras dos zonas localmente reguladas. Las cuales se presentan a continuación:

$$\Phi_b(Pa_{CO_2}) = \frac{A + \frac{B}{1+C \cdot \exp[D \cdot \log(Pa_{CO_2})]}}{A + \frac{B}{1+C \cdot \exp[D \cdot \log((Pa_{CO_2})^n)]}} - 1 \quad (3.41)$$

$$\frac{dx_{b,CO_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} \cdot [-x_{b,CO_2} + \Phi_b(Pa_{CO_2})] \quad (3.42)$$

$t_{CO_2}$  la constante de tiempo. A, B, C, y D son parámetros constantes Reivich [78].

La ecuación que describe cómo afecta el  $CO_2$  localmente a la zona muscular y coronaria [12, 26, 54, 79, 98] reproduce resultados experimentales y consta de una función sigmoidea y un filtro de paso bajo de primer orden [3.43, 3.44]. Estas resistencias decrecen linealmente con  $Pa_{CO_2}$  hasta un nivel de saturación que indica cuando se alcanza la mayor reducción de resistencia.

$$\Phi_j(Pa_{CO_2}) = \frac{1 - \exp\left(\frac{Pa_{CO_2} - Pa_{CO_2}^n}{k_{j,CO_2}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{Pa_{CO_2} - Pa_{CO_2}^n}{k_{j,CO_2}}\right)} \quad (3.43)$$

$$\frac{dx_{j,CO_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} \cdot [-x_{j,CO_2} + \Phi_j(Pa_{CO_2})] \quad (3.44)$$

donde  $x_{j,CO_2}$  ( $j = h, m$ ) es una variable estática que representa el efecto de  $CO_2$  en la circulación coronaria y muscular, respectivamente;  $k_{j,CO_2}$  ( $j = h, m$ ) es una variable con dimensión de presión relacionada con la pendiente de la función sigmoidea en el punto central;  $t_{CO_2}$  es la constante de tiempo.

Para concluir se presenta cómo afectan estos factores de regulación local a cada resistencia periférica. En este caso también existe distinción para la regulación carótida (Eq. 3.45)

$$G_{bp} = G_{bpn} \cdot (1 + x_{b,O_2} + x_{b,CO_2}) \quad G_{bp} = 1/R_{bp} \quad (3.45)$$

con  $R_{bp}$  la resistencia periférica cerebral ( $R_{20}$  en la figura 2.3).

Para el caso de la zona muscular y coronaria la ecuación es [3.46]

$$R_{j,p} = R_{j,pn} \cdot \frac{1 + x_{j,CO_2}}{1 + x_{j,O_2}} \quad (3.46)$$

La resistencia periférica normal ( $R_{jpn}$ ) en Eq. 3.46 es un parámetro constante en el compartimento coronario ( $j = h$ ), ya que esta zona no está bajo la regulación refleja; mientras para el compartimento muscular ( $j = m$ ) no es constante porque depende de la acción de los nervios simpáticos.

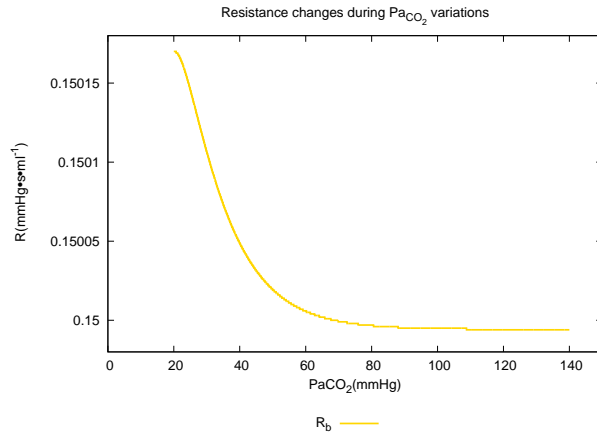
Siguiendo las ecuaciones, una bajada en la concentración de  $O_2$  hace que la variable  $x_j$  tenga un valor positivo, provocando un decremento en la resistencia periférica, simulando correctamente la vasodilatación que sufre cada vaso en situación de hipoxia.

Para poder asumir las resistencias en paralelo que existen en el modelo y también para futuras ampliaciones del mismo hemos decidido definir un factor adimensional que contemple toda la regulación local de vez.

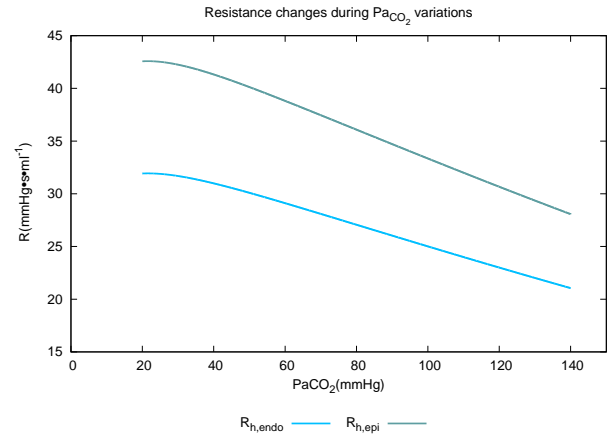
$$\kappa_{local,j} = \frac{R_{j,p}}{R_{j,pn}} \quad \kappa_{local,b} = \frac{G_{bpn}}{G_{bp}} \quad (3.47)$$

con  $j = h, m$ .

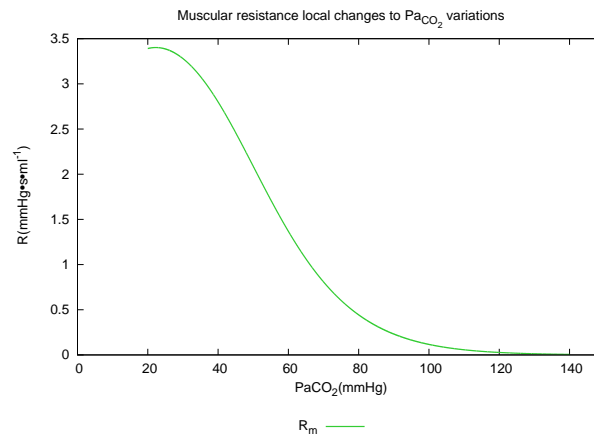
En la figura 3.10 se puede ver la relación entre las resistencias periféricas localmente reguladas y la  $Pa_{CO_2}$  en condiciones de normoxia ( $Pa_{O_2} = cte$ ) así como la comparativa con resultados en la referencia.



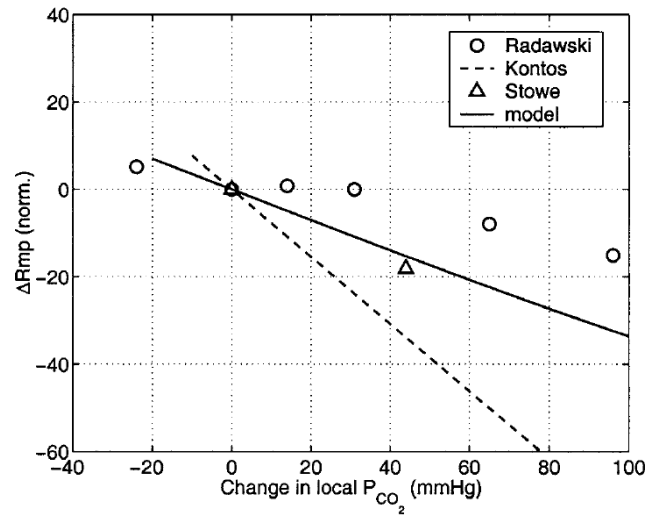
(a) Respuesta de la resistencia cerebral.



(b) Respuesta de la resistencia carótida.



(c) Respuesta de la resistencia muscular.



(d) Cambios en porcentaje de  $R_{mp}$  vs. local ( $P_{CO_2}$ ) medido por Refs. [54, 79, 98] en condiciones en las que el único mecanismo activo es el local. La línea continua son los resultados de referencia. Es destacable la gran dispersión de los datos experimentales. Ref. [64] (Fig.3).

Figura 3.10: Resistencias reguladas por el efecto local del  $\text{CO}_2$ .

## Capítulo 4

# Resultados

### 4.1. Periodo transitorio

En cada simulación que he llevado a cabo he dejado los 100 primeros segundos para arrancar el programa y alcanzar la situación estacionaria. Después de estos 100 segundos he establecido un ajuste que tiene en cuenta la diferenciación en los parámetros del modelo del documento de referencia y el modelo híbrido en el que he trabajado. Estos ajustes se explican detenidamente en los anexos [B.1](#) y [B.1](#).

### 4.2. Pruebas del modelo

En el anexo [B](#) se han expuesto los resultados de numerosas comprobaciones que se han realizado sobre el modelo. Debido a ciertas limitaciones limitaciones espaciales, expongo los dos casos más completos e importantes.

#### Hipoxia severa prolongada

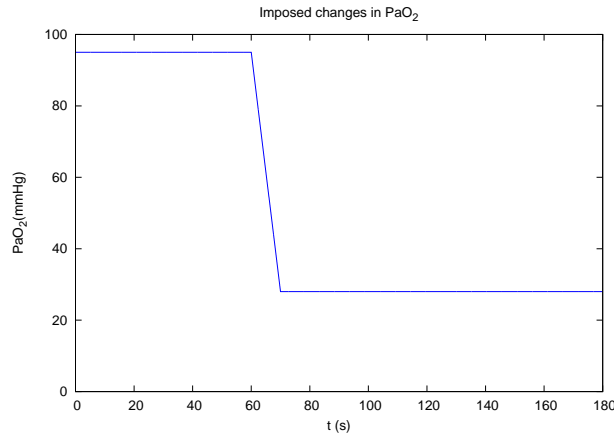
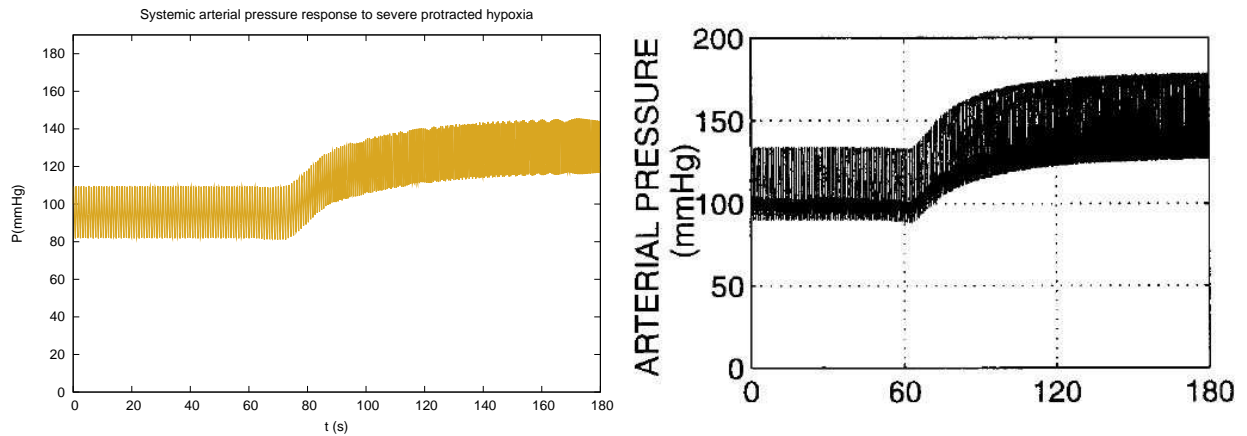
En las figuras [4.2](#)[4.6](#) se presenta la respuesta del sistema ante una hipoxia severa prolongada impuesta en la cual se ha disminuido el valor de  $Pa_{O_2}$  de 95 a 28 mmHg en los segundos entre 50 y 60, cuando el modelo ya ha alcanzado el estacionario (como se muestra en la figura [4.1](#)).

- La presión arterial sistémica (SAP) aumenta debido a que la activación de la señal quimiorreceptora excita la señal aferente y por lo tanto las resistencias reguladas de forma refleja aumentan su valor, lo cual se muestra claramente en la figura [B.17a](#).
- El ritmo cardiaco comienza disminuyendo debido al efecto de la señal vagal pero seguidamente aumenta para hacer que una mayor cantidad de sangre circule por cuerpo.
- Se produce una redistribución significativa del flujo en el cuerpo. El flujo crece notablemente en las zonas que tienen mayores necesidades metabólicas (Fig. [4.4b](#)) y se mantiene alto. Sin embargo, en el resto de zonas sistémicas decrece en un primer momento y luego recupera su valor normal (Fig. [4.5b](#)).

La regulación local de  $O_2$  es la que hace que los valores de las resistencias de las zonas autorreguladas bajen notablemente (Fig. [4.6b](#)[4.6d](#)) ante situación de hipoxia para favorecer que el flujo de sangre se dirija hacia estas zonas que es donde encuentra menos resistencia.

Las zonas no auto-reguladas no tienen necesidades tan importantes de oxígeno, y cuando el gasto y el ritmo cardiaco aumentan (CO y HR) y, por lo tanto, hay más volumen de sangre disponible recuperan su valor de caudal normal. El flujo en estos vasos decrece principalmente debido a la vasoconstricción quimiorrefleja. La recuperación de este flujo se debe principalmente al inflado reflejo



(a) Cambios impuestos en  $Pa_{O_2}$ .Figura 4.1: Variación de  $Pa_{O_2}$  impuesta para simular hipoxia

(a) Cambios en la presión periférica arterial.

(b) Resultados de referencia [103]. (Fig 11a)

Figura 4.2: Cambios en la presión arterial debidos a la hipoxia severa prolongada.

de los pulmones y a la respuesta del CNS ante la hipoxia, que son los que hacen que incremente el CO y el HR y también a la posterior acción vasodilatadora de los barorreceptores y el inflado reflejo de los pulmones que reduce estas resistencias (esplánica y extraesplánica fig. B.17a).

Finalmente presento la comparativa de resultados entre los de nuestro modelo, los del modelo de referencia, y los experimentales por Koehler et al. [50] realizados en un perro en condiciones de hipoxia isocápica.

### Hipoxia con denervación sino-aórtica

Se ha observado que la respuesta hemodinámica ante hipoxia severa no se altera de forma significativa en perros despiertos bajo condiciones crónicas de denervación sino-aórtica, salvo por una reducción en el incremento de la presión arterial (SAP). Por el contrario cuando los animales están anestesiados se produce una caída importante en la SAP. Estos casos se han reproducido con el modelo alterando las condiciones del mismo para su simulación.

En el primer caso se han dejado todos los mecanismos de regulación intactos.

En el segundo, para simular la denervación sino-aórtica en animales despiertos hemos anulado la res-

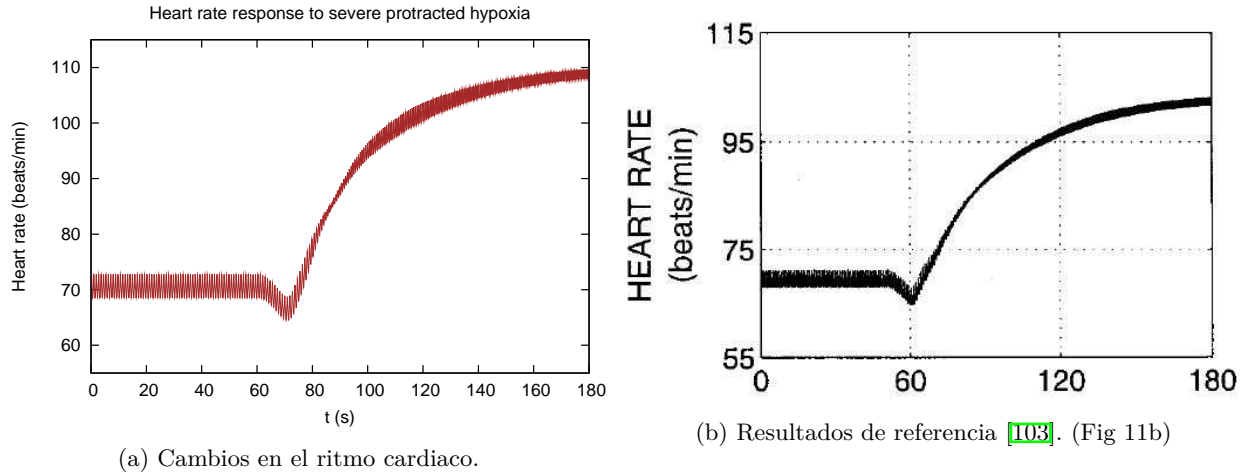


Figura 4.3: Cambios en el ritmo cardiaco debidos a hipoxia severa prolongada.

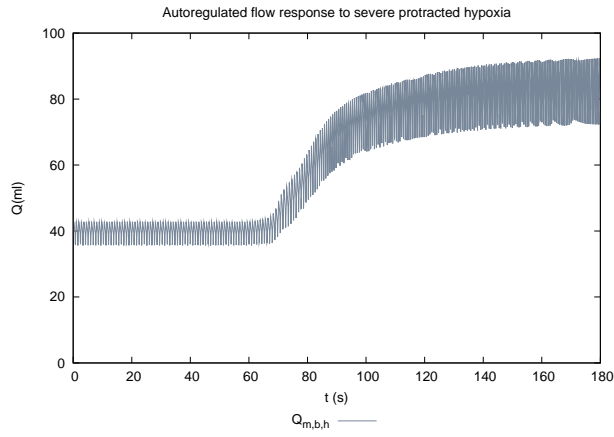
puesta barorrefleja y quimiorrefleja manteniendo la presión arterial de entrada de los barorreceptores y la parcial de oxígeno de los quimiorreceptores constante en su nivel basal. Anular la respuesta quimiorreceptora anula a su vez la respuesta del estiramiento pulmonar. De este modo los únicos mecanismos reguladores activos en el modelo es el del CNS y la regulación local de  $O_2$ .

En el tercer caso, hemos suprimido también la respuesta del CNS, ya que es lo que puede ocurrir bajo los efectos de la anestesia [31, 82].

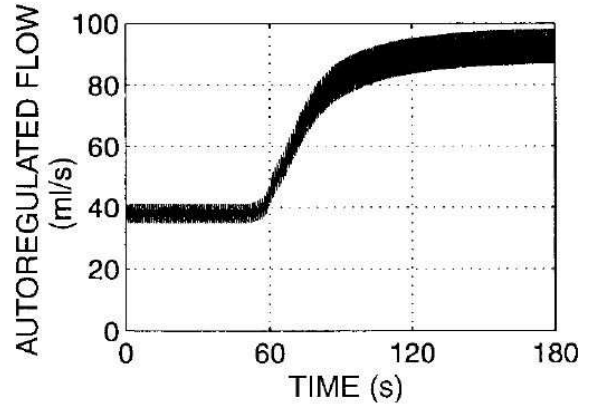
Se presentan los resultados obtenidos y los de referencia en las figuras 4.8 - 4.11. Ahí se presenta la tendencia en SAP en el caudal de las zonas autorreguladas (cerebral, coronaria y muscular) y el caudal en el resto de zonas sistémicas.

En estos resultados se comprueba que la denervación sino-aórtica produce que el incremento de presión se atenúe en la respuesta hipóxica del cuerpo. Sin embargo el flujo en las zonas autorreguladas muestra el mismo incremento ( $\sim 300\%$ ) mientras el flujo en las no autorreguladas se incrementa ligeramente por la ausencia de la vasoconstricción barorrefleja de los vasos periféricos. Sin embargo, con la ausencia de la respuesta del CNS ante la hipoxia, la SAP decrece considerablemente y hay una reducción drástica en el caudal de las zonas no autorreguladas debido a que el CO no aumenta a pesar del estímulo hipóxico.

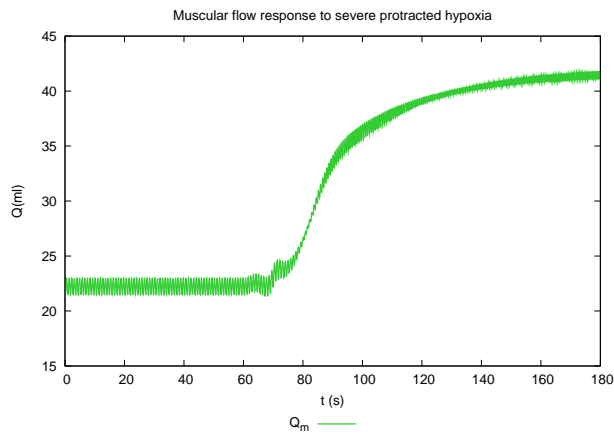
Estos resultados ante una hipoxia con denervación sino-aórtica en animales despiertos son finalmente comparados con los de referencia y con los obtenidos por Krasney y Koehler [58] en los perros. Se muestran todos ellos en 4.12. Donde se muestra que la SAP se mantiene más o menos constante durante la hipoxia a pesar de la reducción en la resistencia periférica total (TPR), como resultado del incremento en el gasto cardiaco (CO). La consecuencia posterior es un incremento en el ritmo cardiaco (HR) y en la contractilidad cardiaca producido por la activación simpática debido a la respuesta del CNS ante la hipoxia. Se puede comprobar que los resultados de nuestro modelo reproducen de forma cercana los de referencia y a su vez los experimentales,



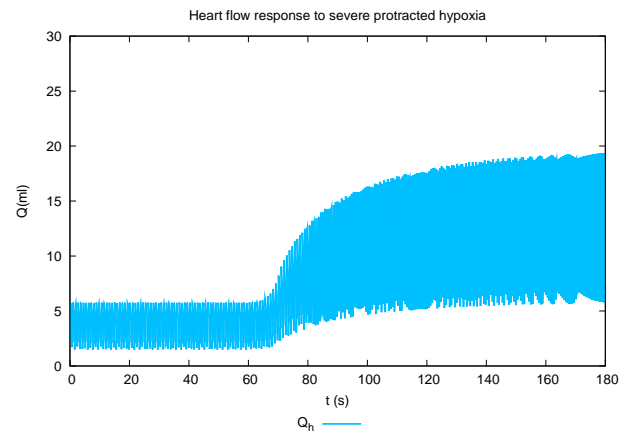
(a) Cambios en el caudal de las zonas autorreguladas.



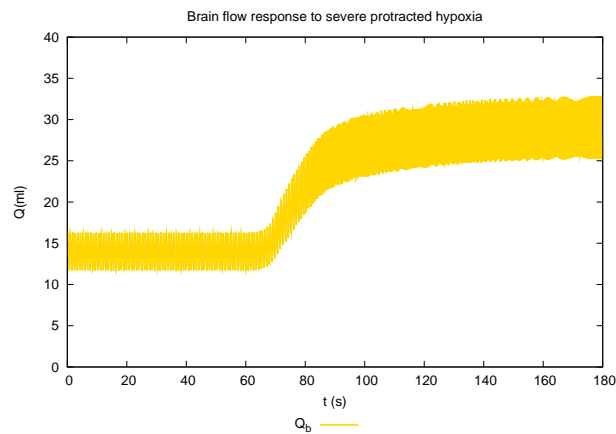
(b) Resultados de referencia [103]. (Fig 11c)



(c) Cambios en el flujo muscular.



(d) Cambios en el flujo coronario.



(e) Cambios en el flujo cerebral.

Figura 4.4: Cambios en el flujo de las zonas autorreguladas ante hipoxia severa prolongada.

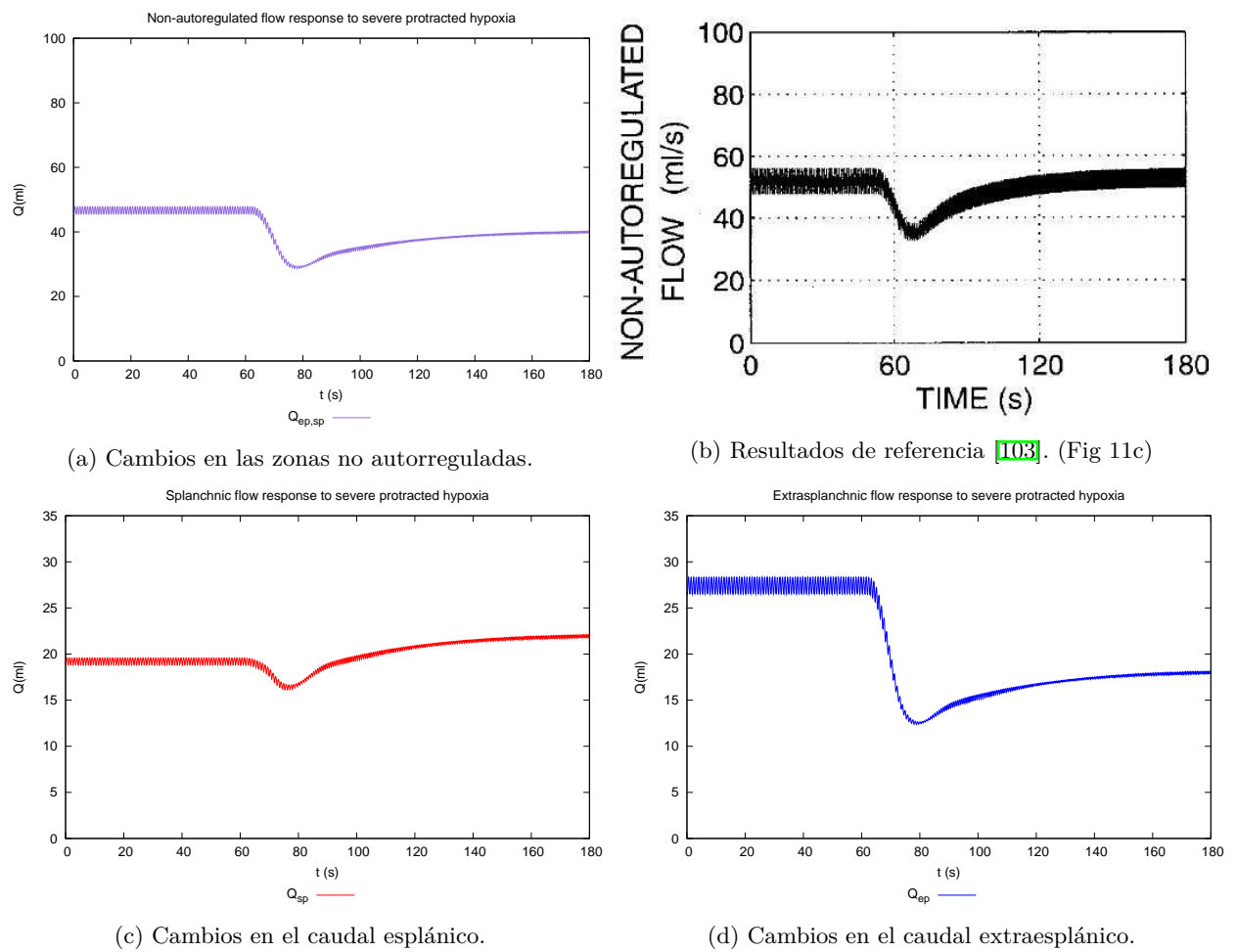
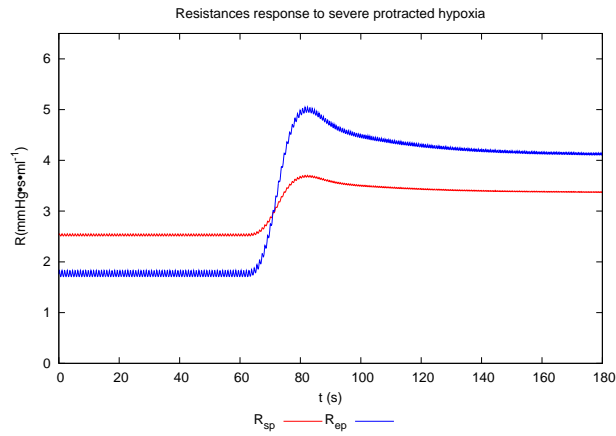
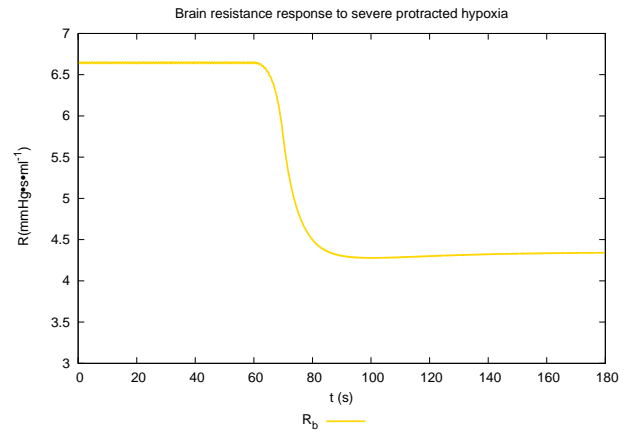


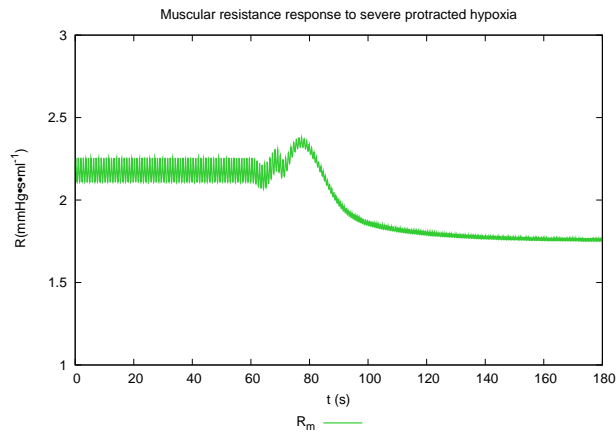
Figura 4.5: Cambios en el caudal de las zonas no autorreguladas debido a hipoxia severa prolongada .



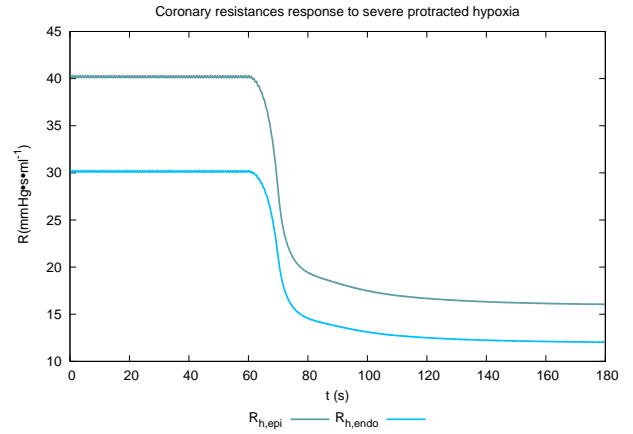
(a) Cambios en las resistencias.



(b) Cambio en la resistencia carótida.



(c) Cambio en la resistencia muscular.

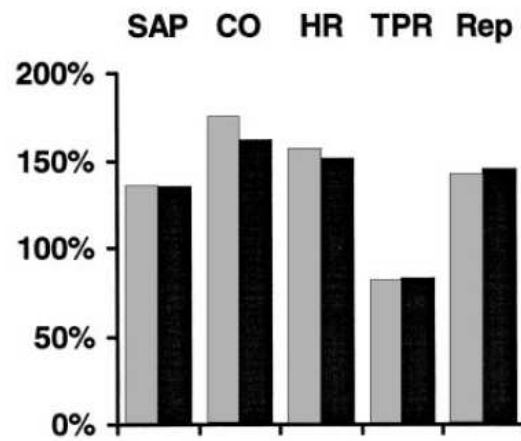


(d) Cambio en las resistencias coronarias epicárdica y endocárdica.

Figura 4.6: Cambios en las resistencias periféricas sistémicas ante hipoxia severa prolongada.

SAP	CO	HR	TPR	Rep
137 %	145 %	160 %	50 %	199 %

(a) Resultados del modelo.



(b) Resultados de referencia de valores normalizados de los parámetros hemodinámicos más importantes comparados con datos experimentales de Koehler et al. [50] (barras grises). 100 % es el valor de  $Pa_{O_2} = 80$  mmHg.

Figura 4.7: Valores normalizados de los parámetros hemodinámicos más importantes [presión arterial sistémica (SAP), gasto cardiaco (CO), ritmo cardiaco (HR), resistencia sistémica total (TPR), resistencia en las ramas esplánicas y extraesplánicas (Rep)] evaluado en el modelo en condiciones estacionarias ( $Pa_{O_2} = 28$  mmHg).

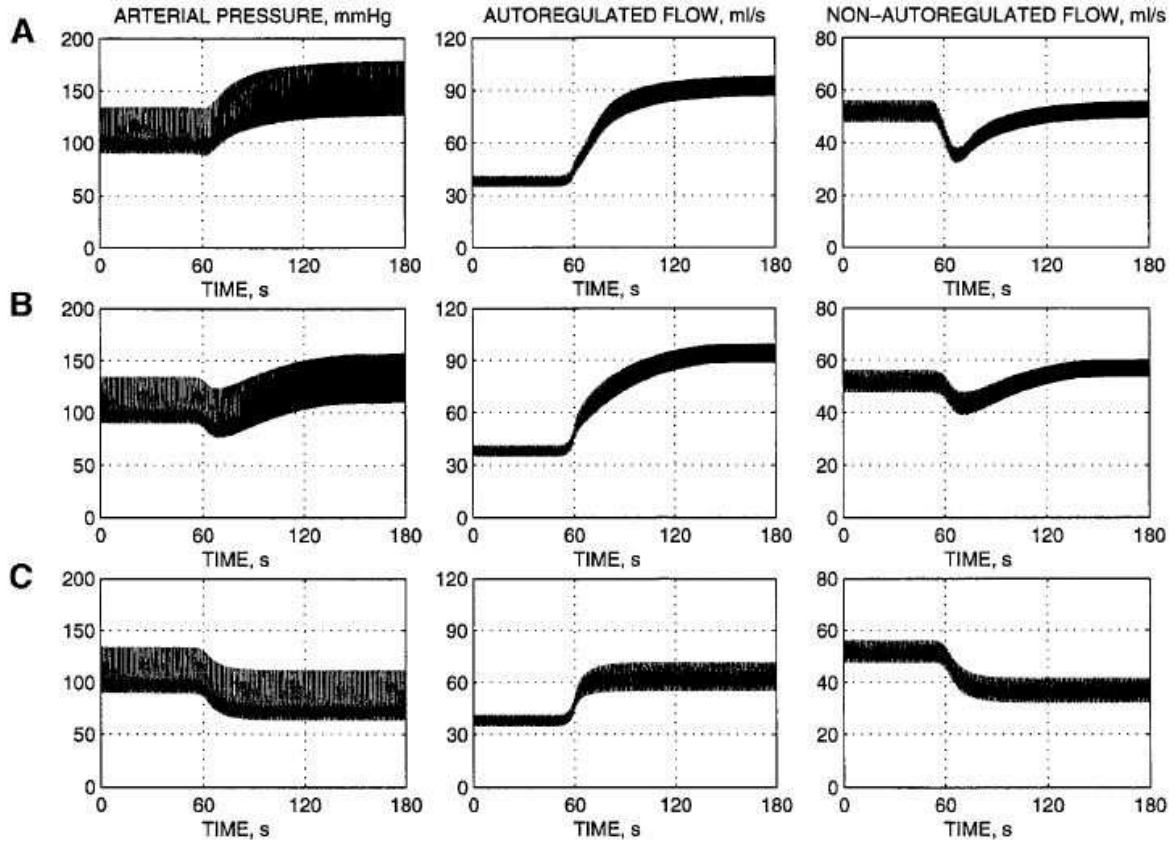
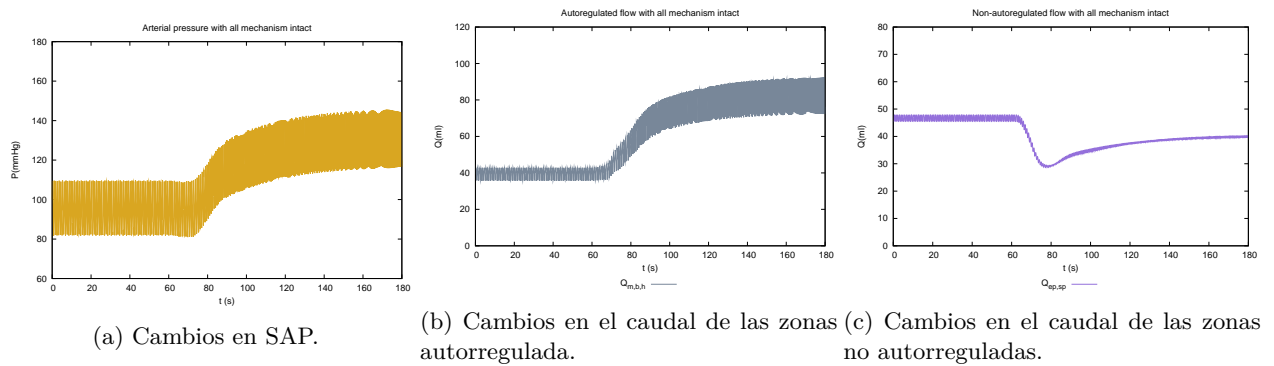


Figura 4.8: Resultados de referencia [104](Fig 4a).



(a) Cambios en SAP.

(b) Cambios en el caudal de las zonas autorreguladas.

(c) Cambios en el caudal de las zonas no autorreguladas.

Figura 4.9: Respuesta del circuito ante una hipoxia rápida y prolongada con todos los mecanismos reguladores en funcionamiento.

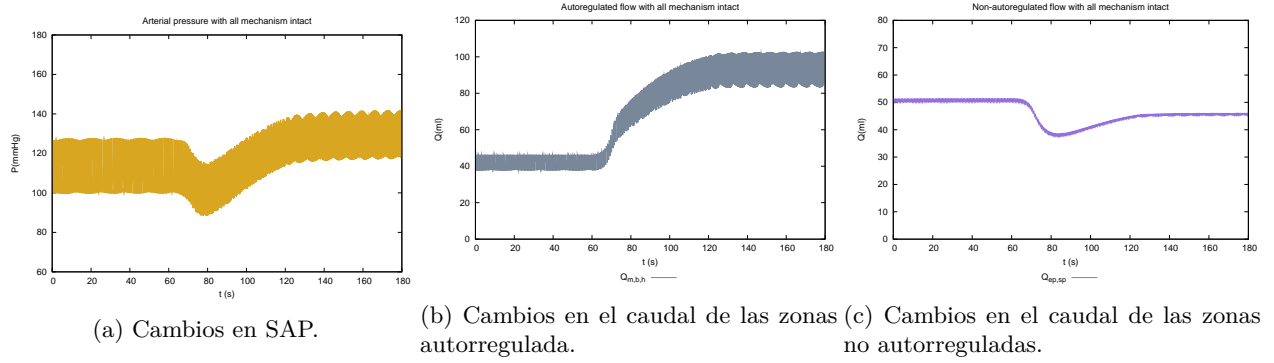


Figura 4.10: Respuesta del circuito ante una hipoxia rápida prolongada suprimiendo la regulación barorrefleja y quimiorrefleja para simular denervación sino-aórtica en sujetos despiertos.

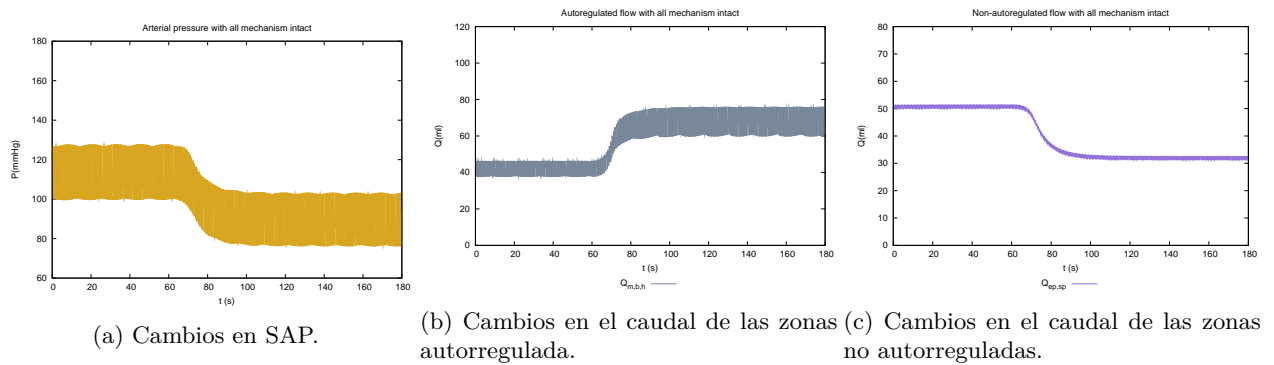
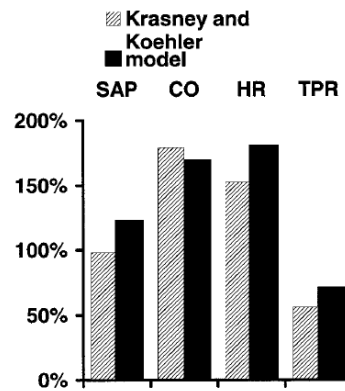


Figura 4.11: Respuesta del circuito ante una hipoxia rápida prolongada suprimiendo eliminando la respuesta del CNS también. El único mecanismo activo de regulación es el del  $O_2$  local; simulando la denervación sino-aórtica en sujetos anestesiados).



SAP	CO	HR	TPR
114 %	150 %	185 %	44 %

(a) Resultados del modelo.



(b) Resultados de referencia [104] comparados con los medidos por Krasney and Koehler [58] en condiciones iguales. El valor del 100 % representa el valor de las variables durante normoxia.

Figura 4.12: Comparación entre los valores de las variables hemodinámicas más importantes (SAP, CO, HR, and TPR) evaluadas en un modelo en condiciones estacionarias después de una hipoxia severa (28 mmHg) simulado en sujetos despiertos con denervación sino-aórtica . [104] (Fig 5).

## Capítulo 5

# Conclusiones

En base a los resultados obtenidos en las diversas pruebas realizadas al modelo podemos obtener las conclusiones del trabajo.

Para comenzar, se puede afirmar que la evolución del circuito ante variaciones en la presión del seno carotideo en el nuevo modelo hemodinámico es correcta ya que cuando se produce una variación en ella, la herramienta de predicción evoluciona para contrarrestar este cambio. Cuando hay una hemorragia, y por lo tanto una pérdida de volumen y presión, la regulación barorrefleja intenta compensar esta bajada aumentando el ritmo cardiaco, el valor de las resistencias periféricas y de las elastancias cardiacas y bajando el volumen no estresado. Todos estos efectos son observables en los resultados de la simulación. De esta manera, podemos confirmar que la vía de regulación barorrefleja está definida correctamente.

El siguiente paso es definir el sistema de regulación completo, para incluir quimiorreceptores y el estiramiento pulmonar, para validar así el funcionamiento del modelo completo. Con los resultados ante una hipoxia severa prolongada hemos comprobado que los niveles de presión arterial no son exactamente los mismos que los de referencia sino que en el caso de nuestro modelo son ligeramente inferiores. Este detalle nos parece razonable ya que los modelos no son iguales y que el rango de presión arterial de nuestro modelo se encuentra dentro de los rangos razonables experimentales (80-100 mmHg).

En esta situación hemos obtenido otra ligera diferencia en la evolución del flujo en las zonas no autorreguladas. Nuestro modelo no recupera exactamente el valor del caudal a pesar del aumento en el gasto cardiaco. Esta diferencia se debe a que nuestro flujo en las zonas sistémicas se distribuye de una forma ligeramente diferente ya que los parámetros y regiones que las definen son distintos. Sin embargo, la distribución general del flujo es completamente correcta ya que ante una situación de hipoxia el caudal aumenta en las zonas de mayores necesidades metabólicas (las autorreguladas) para asegurar que les llega la cantidad de oxígeno suficiente y disminuye en los primeros instantes en las otras zonas sistémicas.

Esta distribución se debe básicamente al efecto de vasoconstricción de los receptores quimiorreflejos que hacen que las resistencias de las zonas reguladas de forma refleja en el simulador aumenten drásticamente en el primer momento de la situación de hipoxia. Los cambios que se producen en el ritmo cardiaco a lo largo de la simulación se deben en primer lugar a la señal vagal que intenta que el poco oxígeno del que se dispone se aproveche bajando el ritmo cardiaco y después, a la señal de inflado pulmonar y CNS, que lo incrementan para que se aumente el gasto cardiaco y haya mayor cantidad de volumen de sangre disponible para poder recuperar el caudal en las zonas no autorreguladas a la vez que se mantiene alto el de las autorreguladas.

El siguiente experimento sobre el modelo ha sido el de la hipoxia severa temporal. Este experimento nos ha permitido ver ligeras diferencias en los resultados del simulador en la evolución del ritmo cardiaco, que se pueden deber precisamente a que los modelos de elastancia cardiaca son diferentes. Mientras en el artículo de referencia se usa un modelo sinusoidal de elastancia, poco realista, dónde el parámetro que modifica la regulación es la elastancia máxima, en el nuestro el parámetro modificado es la elastancia activa. Por otro lado, al obtener el caudal esplánico simulado hemos comprobado de nuevo que la distribución del flujo en nuestro modelo es ligeramente diferente.

El funcionamiento del simulador generado en este trabajo también ha sido validado en situaciones de estrés ante variaciones de la presión de oxígeno arterial. Para este fin, en la siguiente prueba se ha observado la evolución numérica de los numerosos parámetros del sistema ante distintos valores de  $Pa_{O_2}$ . En este experimento hemos vuelto a observar las ligeras diferencias en el gasto cardiaco, el ritmo cardiaco y la resistencia extraesplánica que genera nuestro simulador.

Seguidamente hemos anulado individualmente el efecto de las distintas vías que intervienen en la regulación (barorreceptores, quimiorreceptores, receptores del estiramiento pulmonar y respuesta del CNS ante la hipoxia) para volver a obtener diferencias en los parámetros ya comentados. En este caso la evolución de la resistencia periférica total también presenta discrepancias con los de referencia debidas a que, además de las diferencias en los parámetros que la determinan, el cálculo del valor total se ha llevado a cabo de forma libre ya que no se detalla cómo se ha obtenido en la referencia y ello ha modificado el resultado final. A pesar de ello se han analizado las tendencias de las resistencias y se han obtenido resultados sólidos.

Al agrupar la anulación de las vías del circuito de regulación se ha simulado situación de denervación sino-aortica en sujetos despiertos y anestesiados. En este caso el simulador reproduce de forma muy cercana los resultados experimentales y de referencia.

Seguidamente, para simular situación de sujetos anestesiados con ventilación controlada se anula de forma parcial la respuesta del CNS y se mantiene el volumen tidal (anulando la señal del receptor de estiramiento pulmonar). En este caso los resultados del simulador son de nuevo satisfactorios y similares a los de referencia.

A continuación, se lleva a cabo la calibración de diversos parámetros del sistema ante una hipoxia progresiva en dos casos comparables con ventilación controlada: con y sin denervación sino-aórtica crónica. En este caso el simulador presenta dos diferencias. En la primera diferencia advertimos que para sujetos sin denervación sino-aórtica, en la zona esplánica, el caudal aumenta inicialmente para luego disminuir, recuperando la tendencia del modelo original de Ursino. En la segunda diferencia, se observa que el volumen sistémico evoluciona de forma similar pero con una valor final menor que el de referencia. Por otro lado, teniendo en cuenta que no se determina de forma clara el cálculo de esta variación en el artículo original ni tampoco cual es el lugar de destino del volumen que abandona la zona sistémica, al no mostrar resultados de la evolución del resto de regiones, hemos considerado razonable obtener simplemente la misma tendencia en la misma región.

Los últimos resultados presentados permiten comparar la evolución del ritmo y gasto cardiaco ante la variación progresiva de  $Pa_{O_2}$  con valores experimentales. De nuevo obtenemos con el simulador la misma tendencia que el modelo original de Ursino para ambas variables.

Para concluir, hay que remarcar que debido a que este trabajo busca reproducir un sistema regulatorio para un modelo hemodinámico diferente, se han asumido ligeras discrepancias conscientemente. A pesar de ellas, los resultados de las diversas pruebas realizadas sobre el simulador nos muestran claras evidencias de que este funciona correctamente y que es capaz de asumir diversas situaciones de forma eficiente. Una vez validado el simulador, estas diferencias se pueden solventar en futuros trabajos mediante la calibración del sistema.

# Bibliografía

- [1] Abboud FM and Thames MD. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983, sect. 2, vol. III, chapt. 19.
- [2] Ahnve S, Vallin H., 1982. Influence of heart rate and inhibition of autonomic tone on the QT interval. *Circulation* 65: 435-439.
- [3] Angell James JE and Daly MB. Cardiovascular responses in apnoeic asphyxia: role of arterial chemoreceptors and the modification of their effects by a pulmonary vagal inflation reflex. *J Physiol (Lond)* 201: 87-104, 1969.
- [4] Angell James, J. E., and M. de Burgh Daly. Effects of graded pulsatile pressure on the reflex vasomotor responses elicited by changes of mean pressure in the perfused carotid sinus-aortic arch regions of the dog. *J. Physiol. (Lond.)*
- [5] Alastruey Arimon, J. (2006). Numerical modelling of pulse wave propagation in the cardiovascular system: development, validation and clinical applications (Doctoral dissertation, Imperial College London (University of London)).
- [6] Benatar A, Decraene T., 2001. Comparison of formulae for heart rate correction of QT interval in exercise ECGs from healthy children. *Heart* 86: 199-202.
- [7] Beneken, J. E. W., and B. De Wit. A physical approach to hemodynamic aspects of the human cardiovascular system. In: *Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange*, edited by E. B. Reeve and A. C. Guyton. Philadelphia, PA: Saunders, 1967.
- [8] Biscoe TJ, Purves MJ, and Sampson SR. The frequency of nerve impulses in single carotid body chemoreceptors afferent fibres recorded in vivo with intact circulation. *J Physiol (Lond)*, 1970.
- [9] Black AMS, McCloskey DI, and Torrance RW. The responses of carotid body chemoreceptors in the cat to sudden changes of hypercapnic and hypoxic stimuli. *Respir Physiol* 13, 1971.
- [10] Brunner, M. J., A. A. Shoukas, and C. L. MacAnespie. The effect of the carotid sinus baroreceptor reflex on blood flow and volume redistribution in the total systemic vascular bed. *Circ. Res.* 48, 1981.
- [11] Brutsaert, D. L. and, E.H. Sonnenblick, 1973. Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function. *Prog Cardiovas. Dis.* 16: 337-361.
- [12] Case RB, Felix A, Wachter M, Kyriakidis G, and Castellana F. Relative effect of CO<sub>2</sub> on canine coronary vascular resistance. *Circ Res* 42: 410-418, 1978.
- [13] Chapleau, M. W., and F. M. Abboud. Contrasting effects of static and pulsatile pressure on carotid baroreceptor activity in dogs. *Circ. Res.* 61, 1987.
- [14] Clement ID and Robbins PA. Dynamics of the ventilatory response to hypoxia in humans. *Respir Physiol* 92: 253-275, 1993.

- [15] Clement ID and Robbins PA. Latency of the ventilatory chemoreflex response to hypoxia in humans. *Respir Physiol* 92: 277-287, 1993.
- [16] Córtes, A., and Murillo. J. Comparación entre modelos de simulación para la interacción del corazón derecho e izquierdo bajo la influencia de patologías cardíacas. TFG. Grado en Ingeniería Mecánica, EINA, UNIZAR. Área de Mecánica de Fluidos. Departamento de Ciencia de Materiales y Fluidos. Junio 2018.
- [17] Cox, R. H., and R. J. Bagshaw. Baroreceptor reflex control of arterial hemodynamics in the dog. *Circ. Res.* 37, 1975.
- [18] <http://teachmephysiology.com/respiratory-system/regulation/chemoreceptors/>
- [19] [https://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral\\_chemoreceptors](https://en.wikipedia.org/wiki/Peripheral_chemoreceptors)
- [20] Dahn, I., B. Jonson, and R. Nilsen, 1970. Plethysmographic in vivo determinations of elastic properties of arteries in man. *J. Appl. Physiol.* 28:328-332.
- [21] DalyMBand Scott MJ. The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog. *J Physiol (Lond)* 144: 148-166, 1958.
- [22] Daly MB and Scott MJ. An analysis of the primary cardiovascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J Physiol (Lond)* 162: 555-573, 1962.
- [23] Daly MB and Ungar A. Comparison of the reflex responses elicited by stimulation of the separately perfused carotid and aortic body chemoreceptors in the dog. *J Physiol (Lond)* 182: 379-403, 1966.
- [24] Daly MB, Hazzledine JL, and Ungar A. The reflex effect of alterations in lung volume on systemic vascular resistance in the dog. *J Physiol (Lond)* 188: 331-351, 1967.
- [25] Dampney Roger. Homeostatic Reflex Responses. Central Mechanisms Regulating Coordinated Cardiovascular and Respiratory Function. Neuroscience. Oxford research encyclopedias. 2017. <http://neuroscience.oxfordre.com/view/10.1093/acrefore/9780190264086.001.0001/acrefore-9780190264086-e-64>
- [26] Daugherty, RM Jr, Scott GB, Dabney JM, and Haddy FJ. Local effects of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> on limb, renal, and coronary vascular resistances. *Am J Physiol* 213: 1102-1110, 1967.
- [27] Davey P., 1999. A new physiological method for heart rate correction of the QT interval. *Heart* 82: 183-186.
- [28] Dogan A, Tunc E, Varol E, Ozaydin M, Ozturk M., 2005. Comparison of the four formulas of adjusting QT interval for the heart rate in the middle-aged healthy Turkish men. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 10: 134-141.
- [29] Donald, D. E. Splanchnic circulation. In *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983, sect. 2, vol. III, pt. 1, chapt. 7.
- [30] Donald, D. E., and A. J. Edis. Comparison of aortic and carotid baroreflexes in the dog. *J. Physiol. (Lond.)* 215, 1971.
- [31] Downing SE, Mitchell JH, and Wallace AG. Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hypercapnia of the central nervous system. *Am J Physiol* 204: 881-887, 1963.
- [32] Eckberg, D. L. Nonlinearities of the human carotid broreceptorcardiac reflex. *Circ. Res.* 47, 1980.
- [33] Eckberg, D. L., and P. Sleight. *Human Baroreflexes in Health and Disease*: Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 1992.

- [34] Finger, Thomas E.; Kinnamon, Sue C. (2013-01-01). "A taste for ATP: neurotransmission in taste buds"
- [35] Formaggia, L., Quarteroni, A., & Veneziani, A. (Eds.). (2010). Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system (Vol. 1). Springer Science & Business Media.
- [36] Blood Vessels Of The Head And Neck External Carotid Artery On Head And Neck Anatomy Cancer. Head Neck Anatomy. Geoface.
- [37] Greene, A. S., and A. A. Shoukas. Changes in canine cardiac function and venous return curves by the carotid baroreflex. *Am. J. Physiol.* 251 (Heart Circ. Physiol. 20), 1986.
- [38] Greenway, C. V., and G. D. Scott. Quantitative integration of the cardiovascular system and synthesis of drug actions: another attempt. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 68, 1990.
- [39] Hatakeyama, I. Analysis of baroreceptor control of the circulation. In *Physical Bases of Circulatory Transport: Regulation and Exchange*, edited by E. B. Reeve and A. C. Guyton. Philadelphia, PA: Saunders, 1967.
- [40] Hainsworth R. Circulatory responses from lung inflation in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 226, 1974.
- [41] Heldt T, Shim EB, Kamm RD, Mark RG. 2002. Computational modeling of cardiovascular response to orthostatic stress. *J Appl Physiol* 92: 1239- 1254.
- [42] Hoka S, Bosnjak ZJ, Arimura H, and Kampine JP. Regional venous outflow, blood volume, and sympathetic nerve activity during severe hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 256: H162-H170, 1989.
- [43] Ireland, J. W., 1971. *Mechanics of fluids*. London: Butterworths p. 167-171.
- [44] Kahler RL, Goldblatt A, and Braunwald E. The effects of acute hypoxia on the systemic venous and arterial systems and myocardial contractile force. *J Clin Invest* 41: 1553-1563, 1962.
- [45] Karim, F., and R. Hainsworth. Responses of abdominal vascular capacitance to stimulation of splanchnic nerves. *Am. J. Physiol.* 231, 1976.
- [46] Karim F, Hainsworth R, Sofola OA, and Wood LM. Responses of the heart to stimulation of aortic body chemoreceptors in dogs. *Circ Res* 46: 77-83, 1980.
- [47] Karjalainen J, Viitasalo M, Mänttari M, Manninen V., 1994. Relation between QT intervals and heart rates from 40 to 120 beats/min in rest electrocardiograms of men and a simple method to adjust QT interval values. *J Am Coll Cardiol* 23: 1547-1553.
- [48] Katona, P. G., J. W. Poitras, G. O. Barnett, and B. S. Terry. Cardiac vagal efferent activity and heart period in the carotid sinus reflex. *Am. J. Physiol.* 218, 1970.
- [49] Kaufman MP, Iwamoto GA, Ashton JH, and Cassidy SS. Responses to inflation of vagal afferents with endings in the lung of dogs. *Circ Res* 51, 1982.
- [50] Koehler RC, McDonald BW, and Krasney JA. Influence of CO<sub>2</sub> on cardiovascular response to hypoxia in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 239, 1980.
- [51] Koehler RC, Traystman RJ, and Douglas Jones M. Influence of reduced oxyhemoglobin affinity on cerebrovascular response to hypoxic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 251: H756-H763, 1986.
- [52] Kontos HA, Levasseur JE, Richardson DW, Mauck HP, and Patterson JL. Comparative circulatory responses to systemic hypoxia in man and anesthetized dog. *J Appl Physiol* 23:381-386, 1967.

- [53] Kontos HA, Vetovec GW, and Richardson DW. Role of carotid chemoreceptors in circulatory response to hypoxia in dogs. *J Appl Physiol* 28: 561-565, 1970.
- [54] Kontos HA, Thames MD, Lombana A, Watlington CO, and Forrest J. Vasodilatory effects of local hypercapnic acidosis in dog skeletal muscle. *Am J Physiol* 220: 1569-1572, 1971.
- [55] Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, and Patterson JL. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 234: H582-H591, 1978.
- [56] Kostiuk, D. P., K. Sagawa, and A. A. Shoukas. Modification of the flow-generating capability of the canine heart-lung compartment by the carotid sinus baroreceptor reflex. *Circ. Res.* 38, 1976.
- [57] Krasney JA and Koehler RC. Influence of arterial hypoxia on cardiac and coronary dynamics in the conscious sinoaortic-denervated dog. *J Appl Physiol* 43: 1012-1018, 1977.
- [58] Krasney JA, Magno MG, Levitzky MG, Koehler RC, and Davies DG. Cardiovascular responses to arterial hypoxia in awake sinoaortic-denervated dogs. *J Appl Physiol* 35: 733-738, 1973.
- [59] Kubota, T., H. Chishaki, T. Yoshida, K. Sunagawa, A. Takeshita, and Y. Nose. How to encode arterial pressure into carotid sinus nerve to invoke natural baroreflex. *Am. J. Physiol.* 263 (Heart Circ. Physiol. 32), 1992.
- [60] Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 1991.
- [61] Levick, J. R. (2013). *An introduction to cardiovascular physiology*. Butterworth-Heinemann.
- [62] Levy, M. N., and H. Zieske. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J. Appl. Physiol.* 27, 1969.
- [63] Local Blood Flow Regulation - Intrinsic Mechanisms. *PATHWAY MEDICINE*. [http : //pathwaymedicine.org/Local – Blood – Flow – Regulation – Intrinsic – Mechanisms](http://pathwaymedicine.org/Local-Blood-Flow-Regulation-Intrinsic-Mechanisms)
- [64] Magosso, Elisa, and Mauro Ursino. A mathematical model of CO2 effect on cardiovascular regulation. 2001.
- [65] Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 74: 543-594, 1994.
- [66] Matsumoto S, Mokashi A, and Lahiri S. Cervical preganglionic sympathetic nerve activity and chemoreflexes in the cat. *J Appl Physiol* 62: 1713-1720, 1987.
- [67] Maughan, W. L., K. Sunagawa, and K. Sagawa, 1987. Ventricular systolic interdependence: volume elastance model in isolated canine hearts. *Am. J. Physiol.* 253. H1381-H1389.
- [68] McPherson RW, Eimerl D, and Traystman RJ. Interaction of hypoxia and hypercapnia on cerebral hemodynamics and brain electrical activity in dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 253: H890-H897, 1987.
- [69] McPherson RW, Koehler RC, and Traystman RJ. Hypoxia,  $\alpha_2$ -adrenergic, and nitric oxide-dependent interactions on canine cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 266: H476-H482, 1994.
- [70] García-García M. Ángel. La microcirculación y el sistema linfático. 53/151 [https : //slideplayer.es/slide/11847181/](https://slideplayer.es/slide/11847181/)
- [71] Nurse, Colin A. (2013). "Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors"
- [72] Olufsen MS, Ottesen JT, Tran HT, Ellwein LM, Lipsitz LA, Novak V., 2005. Blood pressure and blood flow variation during postural change from sitting to standing: model development and validation. *J Appl Physiol* 99:1523-1537.

- [73] Pack AI, Ogilvie MD, Davies RO, and Galante RJ. Responses of pulmonary stretch receptors during ramp inflations of the lung. *J Appl Physiol* 61, 1986.
- [74] Painter R, Khamney S, and Robbins P. A mathematical model of the human ventilatory response to isocapnic hypoxia. *J Appl Physiol* 74: 2007-2015, 1993.
- [75] Parker, P., B. G. Celler, E. K. Potter, and D. I. McCloskey. Vagal stimulation and cardiac slowing. *J. Auton. Nerv. Syst.* 11, 1984.
- [76] Potts, J. T., T. Hatanaka, and A. A. Shoukas. Effect of arterial compliance on carotid sinus baroreceptor reflex control of the circulation. *Am. J. Physiol.* 270 (Heart Circ. Physiol. 39), 1996.
- [77] Rawson, Nancy E.; Yee, Karen K. *Transduction and Coding.* pp. 23-43.2006.
- [78] Reivich M. Arterial PCO<sub>2</sub> and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 206: 25-35, 1964.
- [79] Radawski D, Dabney JM, Daugherty RMJ Haddy FJ, and Scott JB. Local effects of CO<sub>2</sub> on vascular resistances and weight of the dog forelimb. *Am J Physiol* 222: 439-443, 1972.
- [80] Reynolds WJ and Milhorn HTJ. Transient ventilatory response to hypoxia with and without controlled alveolar PCO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 35: 187-196, 1973.
- [81] Rickards AF, Norman J., 1981. Relation between QT interval and heart rate. New design of physiologically adaptive cardiac pacemaker. *Br Heart J* 45: 56-61.
- [82] Rohlicek CV and Polosa C. Hypoxic responses of sympathetic preganglionic neurons in the acute spinal cat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 241: H679-H683, 1981.
- [83] Rothe, C. F. Venous system: physiology of the capacitance vessels. In: *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow.* Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983, sect. 2, vol. III, pt. 1, chapt. 13.
- [84] Rothe, C. F. A simulation package to help learning. *Comput. Life Sci. Educ.* 4, 1987.
- [85] Rutherford JD and Vatner SF. Integrated carotid chemoreceptor and pulmonary inflation reflex control of peripheral vasoactivity in conscious dogs. *Circ Res* 43, 1978.
- [86] Sagawa, K. Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed. In: *Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow.* Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1983, sect. 2, vol. III, pt. 2, chapt. 14.
- [87] Sagawa, K., W. L. Maughan, H. Suga, and K. Sunagawa. *Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship.* New York: Oxford Univ. Press, 1988.
- [88] Sagie A, Larson MG, Goldberg RJ, Bengtson JR, Levy D., 1992. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 70: 797-801.
- [89] Saunders, CJ; Christensen, M; Finger, TE; Tizzano, M (2014). "Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation"
- [90] Senzaki H, Chen CH, Kass DA., 1996. Single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for noninvasive application. *Circulation* 94: 2497-2506.
- [91] Schmidt, R. M., M. Kumada, and K. Sagawa. Cardiovascular responses to various pulsatile pressures in the carotid sinus. *Am. J. Physiol.* 223, 1972.
- [92] Shroff, S. G., J. S. Janicki, and K. T. Weber, 1985 Evidence and quantitation of left ventricular systolic resistance. *Am. J. Physiol.* 249: H1062-H1075
- [93] Sheriff, D. D., D. Kass, C. MacAnespie-Tunin, and K. Sagawa. Influence of carotid sinus baroreceptor reflex on left ventricular contractility in anesthetized dogs (Abstract). *Circulation* 80, Suppl. II, 1989.



- [94] Shigemitsu, K., M. J. Brunner, and A. A. Shoukas. a and b adrenergic mechanisms in the control of vascular capacitance by the carotid sinus baroreflex system. *Am. J. Physiol.* 267 (Heart Circ. Physiol. 36), 1994.
- [95] Shoukas, A. A., and K. Sagawa. Control of total systemic vascular capacity by the carotid sinus baroreceptor reflex. *Circ. Res.* 33, 1973.
- [96] Shoukas, A. A., and M. Brunner. Epinephrine and the carotid sinus baroreceptor reflex. Influence on capacitive and resistive properties of the total systemic vascular bed of the dog. *Circ. Res.* 47, 1980.
- [97] Spencer JL, Firouztale E, and Mellins RB. Computational expressions for blood oxygen and carbon dioxide concentrations. *Ann Biomed Eng* 7: 59-66, 1979.
- [98] Stowe DF, Owen TL, Anderson DK, Haddy FJ, and Scott JB. Interaction of  $O_2$  and  $CO_2$  in sustained exercise hyperemia of canine skeletal muscle. *Am J Physiol* 229: 28-33, 1975.
- [99] Suga, H., K. Sagawa, and D. P. Kostiuk. Controls of ventricular contractility assessed by pressure-volume ratio  $E_{max}$ . *Cardiovasc. Res.* 10:, 1976.
- [100] Sun Y. B. Janerot-Sjöberg, P. Ask, D. Loyd, and B. Wranne, 1995. Mathematical model that characterizes transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns. *American Journal of Physiology*; 268:H476-H489.
- [101] Sun Y. , Beshara M, Lucariello RJ, Chiaramida SA, 1997. A comprehensive model for right-left heart interaction under the influence of pericardium and baroreflex. *American Journal of Physiology*; 272:H1499-H515.
- [102] Ursino M. Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 275, 1998.
- [103] Ursino M and Magosso E. Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. I. A mathematical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279, 2000.
- [104] Ursino M and Magosso E. Acute cardiovascular response to isocapnic hypoxia. II. Model validation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279, 2000.
- [105] Ursino, M., M. Antonucci, and E. Belardinelli. The role of active changes in venous capacity by the carotid baroreflex: analysis with a mathematical model. *Am. J. Physiol.* 267 (Heart Circ. Physiol. 36), 1994.
- [106] Ulatowski JA, Bucci E, Razynska A, Traystman RJ, and Koehler RC. Cerebral blood flow during hypoxic hypoxia with plasma-based hemoglobin at reduced hematocrit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: H1933-H1942, 1998.
- [107] Wang, W., M. Brandle, and I. H. Zucker. Influence of vagotomy on the baroreflex sensitivity in anesthetized dogs with experimental heart failure. *Am. J. Physiol.* 265 (Heart Circ. Physiol. 34), 1993.
- [108] Westerhof, N., Stergiopulos, N., & Noble, M. I. (2010). Snapshots of hemodynamics: an aid for clinical research and graduate education. Springer Science & Business Media.
- [109] Winn HR, Rubio R, and Berne RM. Brain adenosine concentration during hypoxia in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 241: H235-H242, 1981.
- [110] Wikipedia. Neurona aferente.

# Índice de figuras

1.1. Diagrama explicativo del camino aferente y eferente. [110]	12
1.2. Esquema estructural de la regulación refleja	12
1.3. Localización del seno carotídeo. [36]	14
1.4. Efectos de la hipoxia en la regulación quimiorrefleja. [25]	15
1.5. Descripción gráfica de los componentes de la microcirculación. [70]	16
2.1. Circuito <i>RLC</i> para describir cada vaso sanguíneo	20
2.2. Representación gráfica de las cinco ramificaciones de la circulación sistémica de las que consta el modelo.	20
2.3. Modelo eléctrico objeto de estudio hemodinámico.	21
2.4. Circuito <i>RLE</i> para aclarar las ecuaciones de descripción del volumen	25
2.5. La interacción entre ventrículos puede ocurrir cuando la presión en un lado del septo es mayor que en el otro.	26
2.6. Aclaración sobre el electrocardiograma (ECG). Las ondas P y QRS representan la activación de la aurícula y del ventrículo respectivamente. La onda T se debe a la recuperación (repolarización) de los ventrículos.	28
3.1. Módulo y fase de la transformación del bloque dinámico de los barorreceptores	33
3.2. Tratamiento de los barorreceptores de la señal $P_b(s)$ como se declara en las ecuaciones 3.1 y 3.2	33
3.3. Respuesta barorrefleja ante hemorragia y transfusión	35
3.4. Información aferente de los quimiorreceptores (pulsos/s vs. $PaO_2$ ) en condiciones de isocapnia ( $PaO_2 = \text{cte}$ )	36
3.5. Transformación de $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$ en $f_{ac}$ según Eq. A.10. $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$ (—), $f_{ac}$ (—), $f_{ac,min}$ y $f_{ac,max}$ (—)	36
3.6. Valores de $V_T$ ante cambios de $Pa_{O_2}$ en condiciones estacionarias.	37
3.7. Información aferente de la adaptación del estiramiento pulmonar con la frecuencia de las fibras.	38
3.8. Cambios en las resistencias periféricas con regulación refleja ( $R_{ep}$ , $R_{sp}$ y $R_m$ ) por variaciones en el volumen tidal $V_T$ .	40
3.9. Cambios en el ritmo cardiaco por la activación de los receptores de estiramiento pulmonar.	40
3.10. Resistencias reguladas por el efecto local del $CO_2$ .	46
4.1. Variación de $Pa_{O_2}$ impuesta para simular hipoxia	48
4.2. Cambios en la presión arterial debidos a la hipoxia severa prolongada.	48
4.3. Cambios en el ritmo cardiaco debidos a hipoxia severa prolongada.	49
4.4. Cambios en el flujo de las zonas autorreguladas ante hipoxia severa prolongada.	50

4.5. Cambios en el caudal de las zonas no autorreguladas debido a hipoxia severa prolongada	51
4.6. Cambios en las resistencias periféricas sistémicas ante hipoxia severa prolongada. . . . .	52
4.7. Valores normalizados de los parámetros hemodinámicos más importantes [presión arterial sistémica (SAP), gasto cardiaco (CO), ritmo cardiaco (HR), resistencia sistémica total (TPR), resistencia en las ramas esplánicas y extraesplánicas (Rep)] evaluado en el modelo en condiciones estacionarias ( $Pa_{O_2} = 28$ mmHg). . . . .	53
4.8. Resultados de referencia [104](Fig 4a). . . . .	54
4.9. Respuesta del circuito ante una hipoxia rápida y prolongada con todos los mecanismos regulatorios en funcionamiento. . . . .	54
4.10. Respuesta del circuito ante una hipoxia rápida prolongada suprimiendo la regulación barorrefleja y quimiorrefleja para simular denervación sino-aórtica en sujetos despiertos. . .	55
4.11. Respuesta del circuito ante una hipoxia rápida prolongada suprimiendo eliminando la respuesta del CNS también. El único mecanismo activo de regulación es el del $O_2$ local; simulando la denervación sino-aórtica en sujetos anestesiados). . . . .	55
4.12. Comparación entre los valores de las variables hemodinámicas más importantes (SAP, CO, HR, and TPR) evaluadas en un modelo en condiciones estacionarias después de una hipoxia severa (28 mmHg) simulado en sujetos despiertos con denervación sino-aórtica . [104](Fig 5).	56
A.1. Modulus and phase of baroreceptors transfer in frequency domain . . . . .	74
A.2. Baroreceptors operation of the $P_b(s)$ as Equations A.1 and A.2 declare. . . . .	75
A.3. Baroreceptor dependence on mean arterial pressure. . . . .	75
A.4. Afferent information from chemoreceptors (spikes/s vs. $Pa_{O_2}$ ) in isocapnic conditions. . .	76
A.5. Transformation of $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$ into $f_{ac}$ as Equation A.10 declare. . . . .	77
A.6. Transformation of $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$ into $f_{ac}$ as Equation A.10 declare. . . . .	78
A.7. $V_T$ response to a step decrease in $Pa_{O_2}$ from 95 to 38 mmHg, performed at 2 min. . . . .	79
A.8. $V_T$ pattern over $Pa_{O_2}$ changes in steady-state conditions. . . . .	80
A.9. Afferent information from slowly adapting lung stretch receptors with myelinated A fibers. .	81
A.10. Response of the systemic vascular resistance to activation of lung stretch receptors. . . . .	83
A.11. Heart rate response to activation of lung stretch receptors. . . . .	84
A.12. Response of the cerebral vascular bed to hypoxia. . . . .	90
A.13. Local regulated by $CO_2$ resistances changes with $Pa_{CO_2}$ variations. . . . .	92
B.1. $\delta\theta$ for every reflex regulated parameter. . . . .	94
B.2. Example of the determination of every $\delta\theta$ . . . . .	95
B.3. Adjustments for local regulation. . . . .	95
B.4. Disturbance changes in cardiac output (CO). . . . .	96
B.5. Effect of heart pacing on cardiac output. . . . .	97
B.6. Effect of heart pacing on stroke volume. . . . .	97
B.7. Disturbance changes in systemic peripheral resistances (splanchnic, extrasplanchnic and muscular). . . . .	98
B.8. Disturbance changes in systemic unstressed volumes (splanchnic, extrasplanchnic and muscular). . . . .	99
B.9. Disturbance changes in ventricles elastances. . . . .	99
B.10. Negative disturbance changes in all parameters. . . . .	100
B.11. Baroreflex response to accute hemorrhage and transfusion. . . . .	102
B.12. Partial oxygen pressure changes to simulate severe protracted hypoxia. . . . .	103

B.13.Arterial pressure changes to severe protracted hypoxia	103
B.14.Heart rate changes to severe protracted hypoxia	104
B.15.Autoregulated flow changes to severe protracted hypoxia	105
B.16.Non-autoregulated flow changes to severe protracted hypoxia	106
B.17.Peripheral resistances changes to severe protracted hypoxia	107
B.18.Reference results (solid bars) are compared with the experimental data of Koehler et al. [50] (gray bars). 100 % denotes values at $Pa_{O_2} = 80$ mmHg. Experimental percent changes of extrasplanchnic resistance have been computed from data on renal resistance reported by Koehler et al.	108
B.19.Partial oxygen pressure changes to simulate a transient deep arterial hypoxia.	108
B.20.Arterial pressure changes to transient deep arterial hypoxia	109
B.21.Heart rate changes to transient deep arterial hypoxia.	109
B.22.Splanchnic flow changes to transient deep arterial hypoxia.	109
B.23.Resistance changes to transient deep arterial hypoxia.	110
B.24.Extrasplanchnic flow changes to transient deep arterial hypoxia	110
B.25.Partial oxygen pressure changes to simulate a transient deep arterial hypoxia.	111
B.26.SAP and resistance changes at different levels of isocapnic hypoxia.	112
B.27.Heart rate and cardiac output changes at different levels of isocapnic hypoxia	113
B.28.Flow changes at different levels of isocapnic hypoxia.	114
B.29.Circuit response to rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ . Results with all mechanism intact(—) and with peripheral chemoreceptors inactivated (—).	116
B.30.Circuit response to rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ . Results with all mechanism intact(—) and with lung stretch receptors inactivated (—).	117
B.31.Circuit response to rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ . Results with all mechanism intact(—) and with CNS hypoxic response inactivated (—).	118
B.32.Circuit response to rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ . Results with all mechanism intact(—) and with baroreceptors response inactivated (—).	119
B.33.Resistances response to rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ . Results with all mechanism intact and with baroreceptors response inactivated.	120
B.34.Circuit in basal conditions (all mechanism intact).	122
B.35.Circuit response to a rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ with all mechanism intact	122
B.36.Circuit response to a rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ after inactivation of chemoreceptors and baroreceptors (i.e., simulating chronic sinoaortic denervation in awake subjects).	123
B.37.Circuit response to a rapid protracted decrease in arterial $Pa_{O_2}$ after elimination of the CNS hypoxic response as well (i.e., the only active mechanism is the direct $O_2$ effect on coronary, skeletal muscle, and brain vessels; this condition simulates chronic sinoaortic denervation in anesthetized subjects).	123
B.39.Comparison between the values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, HR, and TPR) evaluated with the model in the steady-state condition after deep hypoxia (28 mmHg) simulating awake subjects after chronic sinoaortic denervation (i.e., the same case as in Fig. B.36).Reference diagram [104] (Fig 5)	125
B.40.Values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, and HR) evaluated with the model in the steady-state condition after deep hypoxia (28 mmHg) in an anesthetized subject (strength of the CNS hypoxic response reduced to one-third of normal) with controlled ventilation (tidal volume artificially maintained at its basal level).	126

B.41. Comparison between the normalized values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, and HR) evaluated with the model in the steady-state condition after deep hypoxia (28 mmHg) in an anesthetized subject (strength of the CNS hypoxic response reduced to one-third of normal) with controlled ventilation (tidal volume artificially maintained at its basal level). . . . .	127
B.42. $Pa_{O_2}$ imposed changes to simulate progressive hypoxia. . . . .	129
B.43. Temporal pattern of the changes in some hemodynamic quantities (SAP, $Q_{sp}$ , $Q_b$ , $V_{systemic}$ ) in response to progressive hypoxia with controlled ventilation (i.e., constant tidal volume), first with intact chemoreceptor and baroreceptor responses (—) and then in conditions simulating chronic sinoaortic denervation(—). . . . .	130
B.44. Temporal pattern of the changes in $Q_{sp}$ in response to progressive hypoxia with controlled ventilation (i.e., constant tidal volume), first with intact chemoreceptor and baroreceptor responses (—) and then in conditions simulating chronic sinoaortic denervation (—). . . .	131
B.45. Changes in CO (A) and HR (B) vs. $Pa_{O_2}$ simulated with the model at different levels of isocapnic hypoxia compared with data measured by Kontos et al. [52] in 35 experiments on 26 young normal human subjects (*) and reference results. In the experimental trials, arterial $P_{CO_2}$ decreased from 37.7 mmHg during normoxia to 29.4 mmHg at $PaO_2 = 39.8$ mmHg (isocapnic hypoxia). . . . .	132

# Índice de cuadros

A.1. Values of the parameters in Equation <span style="border: 1px solid red; padding: 0 2px;">A.1</span> . . . . .	73
<u>B.1. Resume of the normalized values of the main hemodynamic quantities to hipoxia with all mechanism intact (mean SAP, CO, HR, TPR and Rep)</u> . . . . .	111
<u>B.2. Sensitivity analysis on the role of the individual mechanisms during deep hypoxia. Reference results.</u> . . . . .	115
<u>B.3. Sensitivity analysis on the role of the individual mechanisms during deep hypoxia. Model results.</u> . . . . .	117
<u>B.4. Resume of the normalized values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, and HR)</u> . . . . .	127



# Apéndice A

## Regulation System

When the operation of the regulation system is described, a distinction is made among the afferent pathways (involving the baroreceptors, the chemoreceptors and the pulmonary stretch receptors), the efferent sympathetic and parasympathetic pathways, and the action of several distinct effectors; these represent the response to efferent stimulation of the peripheral systemic resistances (splanchnic, extrasplanchnic, muscular, coronary and carotid), of systemic venous unstressed volumes (splanchnic, extrasplanchnic, muscular, coronary and carotid), and of heart contractility ( $E_a$ , in both left and right ventricles) and the response of heart period to both sympathetic and vagal activities.

### A.1. Afferent pathways

The afferent pathways of the circuit include high-pressure (arterial) baroreceptors, peripheral chemoreceptors and pulmonary stretch receptors.

#### A.1.1. Arterial baroreceptors

Baroreceptors are sensors located in the blood vessels of all vertebrate animals. They sense the blood pressure and relay the information to the brain, so that a proper blood pressure can be maintained. Baroreceptors are a type of mechanoreceptor sensory neuron that are excited by a stretch of the blood vessel. Thus, increases in the pressure of blood vessel triggers increased action potential generation rates and provides information to the central nervous system. This sensory information is used primarily in autonomic reflexes that in turn influence the heart cardiac output and vascular smooth muscle to influence total peripheral resistance. Baroreceptors act immediately as part of a negative feedback system called the baroreflex, as soon as there is a change from the usual mean arterial blood pressure, returning the pressure toward a normal level. These reflexes help regulate short-term blood pressure.

The baroreflex system controls short-term systemic arterial pressure in humans and mammals having a sophisticated multi-input, multi-feedback structure. The complex structure of the baroreflex, its function, and the role played by the different mechanisms have been the subject of a multitude of experimental studies in the past decades (for review, see Refs. [33,86]). These studies provide quite a complete description of the different components in both dynamic and static conditions. Nevertheless, understanding the behavior of the baroreflex system as a whole is still a hard problem, which is yet to be completely resolved. The main difficulties derive from the fact that the interactions among the components are strongly nonlinear in nature; hence, the overall system response may be largely different from the sum of the individual actions.

Mathematical modeling based on nonlinear system theory may help our understanding of the cardiovascular system. Indeed, several such models of the baroreflex have been proposed in past years [7,38,84]. In a recent paper [105], Ursino et al. presented a model of short-term carotid baroregulation that emphasizes the role of active changes in venous capacity in maintaining cardiac output during volume per-



turbations.

Despite the existence of these models, many aspects of short-term arterial pressure control are yet to be modeled accurately:

- Arterial pressure pulsatility has a considerable effect on the carotid baroreflex. Shifting from non-pulsatile to pulsatile perfusion of the carotid sinuses modifies the frequency in the sinus nerve [13] and alters baroreflex gain [4,91].
- The carotid baroreflex can significantly modify the flow-generating capacity of the heart, i.e., the Starling relationship [37,56]. This effect is evidenced by experiments performed at constant systemic arterial pressure but in normal conditions is masked by simultaneous changes in preload and afterload.
- The splanchnic and extrasplanchnic circulations have different roles in the baroreflex control, causing volume redistribution in response to hemodynamic perturbations [10].

The aim of the paper in which this one is based [102] is to present the main aspects of a new mathematical model of the baroreflex devoted to the analysis of these problems. In particular, much attention is focused on modeling the pulsating heart and on its interaction with the carotid baroreflex control system. Even though several models of the heart as a pulsating pump have been formulated in the previous years to the publication of the paper, Ursino M was not aware of any computer study that elucidates the strict interaction among the pumping heart, pressure pulsatility, and carotid baroreflex. Thus we are reproducing his innovation in the paper at issue.

To this end, a mathematical model of short-term arterial pressure control by the carotid baroreceptors in pulsatile conditions is used.

Experimental results reported in recent physiological literature [13,59] proved a dynamic relationship between intrasinus pressure and the activity of the sinus nerves. These experiments have arisen two key points needed to be considered:

- The sigmoidal shape of the relationship activity between intrasinus pressure and sinus nerve in static conditions with upper saturation and lower threshold. This relationship is observed in experiments in which the carotid sinuses are loaded with a static pressure [13].
- The sensitiveness of the carotid sinus baroreceptors not only for the intrasinus pressure mean value but also to its rate of change [13,59].

These two properties have been reproduced by representing the carotid baroreceptor plus the afferent pathway as a first order linear differential equation, with a static gain and a rate dependent gain, connected in series with a sigmoidal static function.

The parameters in the sigmoidal function are given following to the work done by Ursino M [102]. These were assigned according to data obtained by Chapleau and Abboud [13] in nonpulsatile conditions and assuming that the central point lies at 92mmHg. The static and rate-dependent gains in the differential equation have been given according to data obtained by Kubota et al. [59] via white noise stimulation of the carotid baroreceptors and data obtained by Chapleau and Abboud [13] through pulsatile perfusion of the carotid sinuses.

Then the equation is:

$$\tau_{p,b} \cdot \frac{d\tilde{P}}{dt} = P_b + \tau_{z,b} \cdot \frac{dP_b}{dt} - \tilde{P} \quad (\text{A.1})$$

$$f_{ab} = \frac{f_{ab,min} + f_{ab,max} \cdot \exp(\frac{\tilde{P}-P_n}{k_{ab}})}{1 + \exp(\frac{\tilde{P}-P_n}{k_{ab}})} \quad (\text{A.2})$$

where  $\tau_{p,b}$  and  $\tau_{z,b}$  are the time constants for the real pole and the real zero in the linear dynamic block (usually with  $\frac{\tau_{p,b}}{\tau_{z,b}} > 1$ ),  $P_b$  is the carotid sinus pressure,  $\tilde{P}$  is the activity of the sinus nerve and

the output variable of the linear dynamic block (having the dimension of a pressure),  $f_b$  is the frequency of spikes in the afferent fibers,  $f_{ab,max}$  and  $f_{ab,min}$  are the upper and lower saturation of the frequency discharge,  $P_n$  is the value of intrasinus pressure at the central point of the sigmoidal functional, and  $k_{ab}$  is a parameter with the dimension of pressure, related to the slope of the static function at the central point. By denoting with  $G_b$  the maximum baroreceptor gain, i.e., the gain at the central point, the following expression holds

$$G_b = \frac{\partial f_{ab}}{\partial \tilde{P}} \big|_{\tilde{P}=P_n} , \quad k_a = \frac{f_{ab,max} + f_{ab,min}}{4 \cdot G_b} \quad (\text{A.3})$$

In closed-loop conditions, carotid sinus pressure is equal to descending aorta pressure, i.e.,  $P_{CS} = P_9$ . By contrast, during open loop simulations [102],  $P_b$  is considered a model input.

To understand the treatment of the signal which takes place in the baroreceptors, a detailed study of the involved equation should be taken. Starting it with a tranformation of the Equation A.1:

$$\tau_{p,b} \cdot \frac{d\tilde{P}}{dt} - \tilde{P} = P_b + \tau_{z,b} \cdot \frac{dP_b}{dt} \quad (\text{A.4})$$

Applying Laplace transformation:

$$\tilde{P}(s) \cdot (\tau_{p,b} \cdot s + 1) = P_b(s) \cdot (\tau_{z,b} \cdot s + 1) \quad (\text{A.5})$$

$$\frac{\tilde{P}(s)}{P_b(s)} = \frac{\tau_{z,b} \cdot s + 1}{\tau_{p,b} \cdot s + 1} \quad (\text{A.6})$$

The values of the parameters in the equations are:

Cuadro A.1: Values of the parameters in Equation A.1

Parameter	Value
$\tau_{z,b}$	6.370
$\tau_{p,b}$	2.076

The relationship in modulus between the carotid sinus pressure ( $P_b(s)$ ), input of Eq A.1 and the activity of the sinus nerve ( $\tilde{P}(s)$ ), output of Eq A.1 can be intuited considering the proportion represented in the Equation A.6 by the time constants ( $\tau_{z,b}, \tau_{p,b}$ ), as the frequency of carotid sinuses pulsation is approximately 1.5 Hz, allows to despreciate the effect of the not-time-dependent addends in the fraction. Still, a Bode diagram of the appointed equation has been obtained and presented as Fig. A.1.

The top diagram in Figure A.1 represents the modulus change in dB over the frequency domain. At the frequency in context, 1.5 Hz the modulus gain is circa 10 dB.

$$\begin{array}{c} \text{Modulus} \\ \hline \omega \quad \text{Absolute value} \\ 20 \cdot \log(\omega) \quad \text{dB} \end{array}$$

$$\omega = 10^{\frac{10}{20}} = 3,16 \quad (\text{A.7})$$

The bottom diagram in Figure A.1 represents the change in grades of the phase in the signal over the frequency domain. At the frequency of the pulsation at carotid sinuses, 1.5 Hz, there is not a significant effect in it. Therefore, both signals implicated in the Equation A.1 are in phase.

Figure A.1 shows too that modulus and phase increase with frequency in the midfrequency range, suggesting a derivative nature. Similar patterns were observed by Kubota et al. [59] in the dog, using the white noise stimulation technique (see Figs. 1C and 2C in Ref. [59]).

Sequently, the activity of the sinus nerve ( $\tilde{P}(s)$ ) obtained by Equation A.1, is processed by a sigmoidal static characteristic function as it is represents Equation A.2. Where the  $\tilde{P}(s)$  is compared with the value

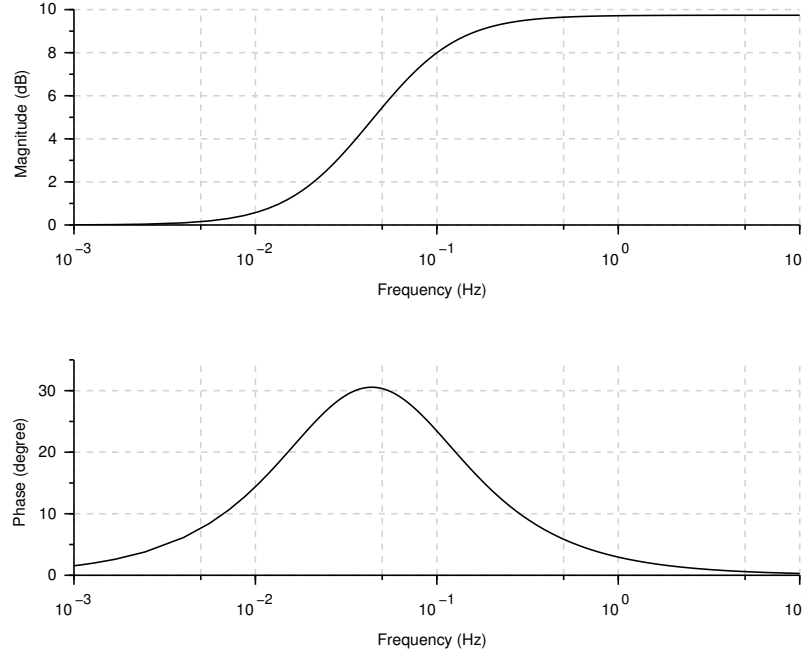


Figure A.1: Modulus and phase of baroreceptors transfer in frequency domain

of intrasinus pressure at the central point ( $P_n$ ) and handled by the limits of the baroreceptor afferent fibers ( $f_{ab,max}$  and  $f_{ab,min}$ ).

Figure A.2 presents the transformation suffered by the carotid sinus pressure ( $P_b(s)$ ), at first to become the activity of the sinus nerve ( $\tilde{P}(s)$ ) needed to eventually obtain the frequency of spikes in the afferent fibers ( $f_b$ ).

In this same Figure A.2 is exhibited too how Equation A.1 obtains the activity of the sinus nerve ( $\tilde{P}(s)$ ), a kind of transformed pressure, which is in phase with  $P_b(s)$  but their amplitudes have an approximately triple relationship. Then this  $\tilde{P}(s)$  is handled by Equation A.2 to generate  $f_b$  and create this way the frequency of spikes in the baroreceptors afferent fibers.

Model dependence of baroreceptor afferent activity (spikes/s) on mean arterial pressure is shown in Fig. A.3a and compared with reference paper [103] data (Fig. A.3b).

#### ■ Initiation of the parameters

Considering that the implicit resolution method requires the value of the derivated parameters in the equations in two different instants of time, a correct initiation of them is purely essential.

The value of intrasinus pressure at the central point of the sigmoidal functional ( $P_n$ ), which a constant input, initializes those afferent baroreflex parameters who need it. Thus, in the initial instant the parameters represented in Eq A.8 have the same value. This value ensure us that the calculations start correctly. That is why this is decisive for the starting of the simulation.

$$\left. \begin{array}{l} P_b^n \\ P_b^{n+1} \\ \tilde{P}^n \\ \tilde{P}^{n+1} \end{array} \right\} = P_n \quad (\text{A.8})$$

where the n+1 means the value of the parameter in the next instant whereas n means the value in the actual instant. It is just in the first calculate where this four parameters have exactly the

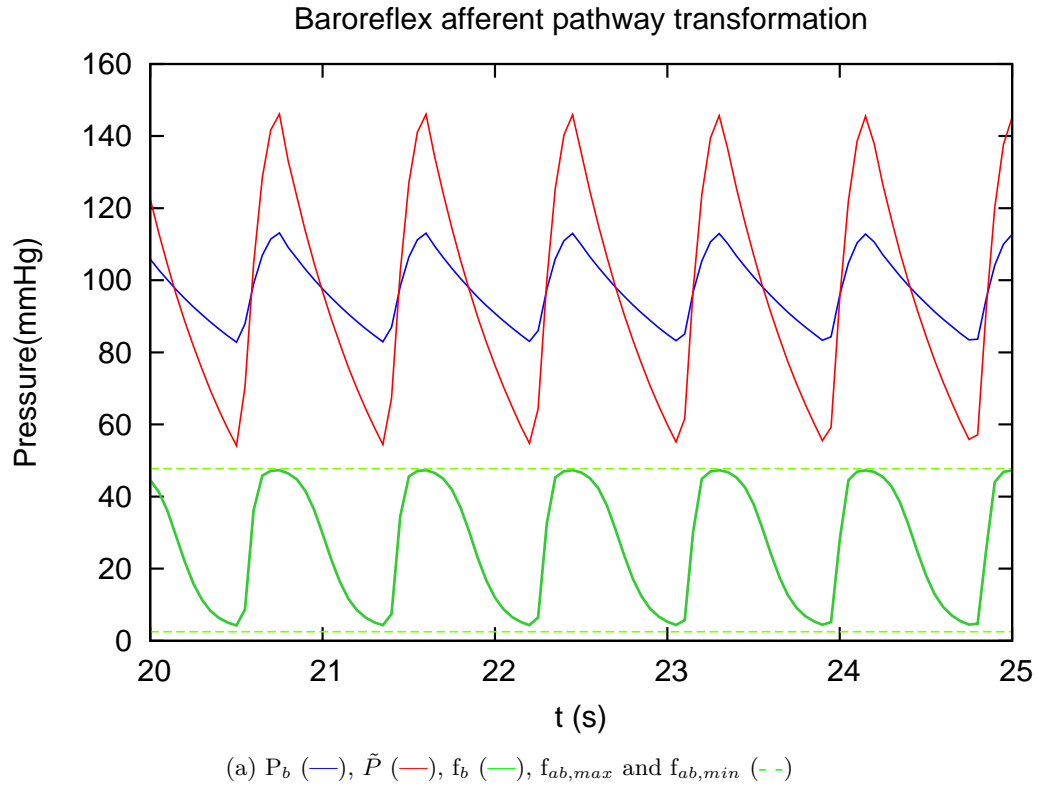


Figure A.2: Baroreceptors operation of the  $P_b(s)$  as Equations [A.1](#) and [A.2](#) declare.

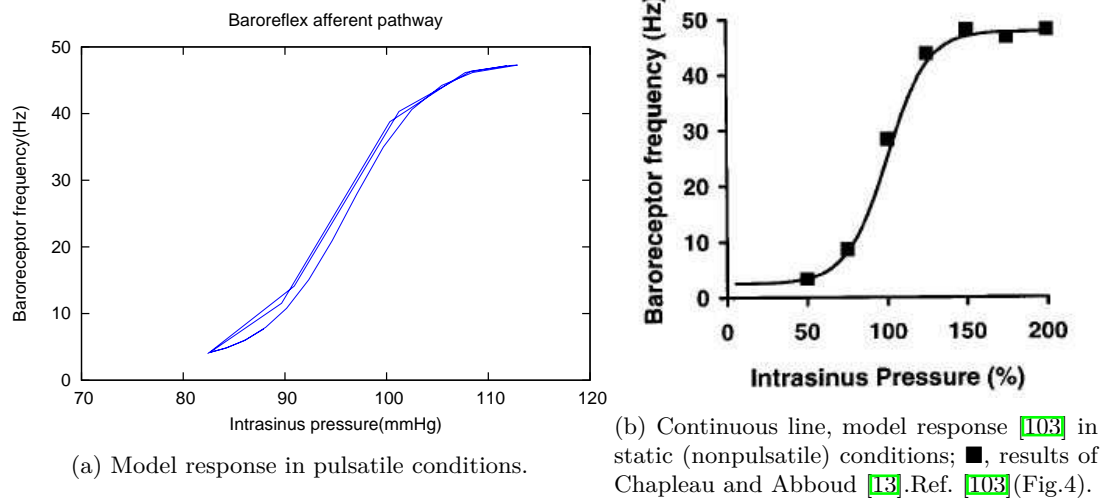


Figure A.3: Baroreceptor dependence on mean arterial pressure.

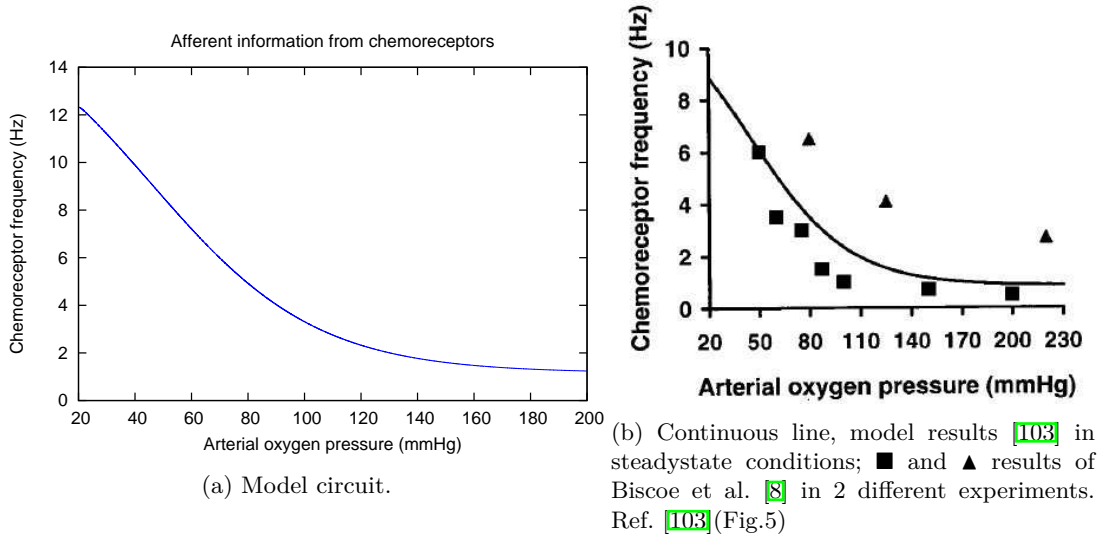


Figure A.4: Afferent information from chemoreceptors (spikes/s vs.  $PaO_2$ ) in isocapnic conditions.

same value, then each one is determined by its corresponding equation. Then  $P_b$  is determined in the closed-loop by the value of the carotid sinus pressure ( $P_9$ ), which in this first moment it is not yet calculated and that is why this initiation process is required.

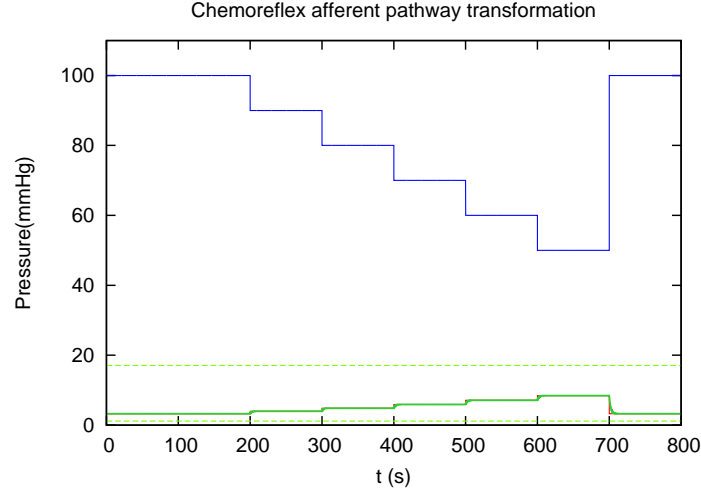
### A.1.2. Peripheral chemoreceptors

Peripheral chemoreceptors (of the carotid and aortic bodies) are so named because they are sensory extensions of the peripheral nervous system into blood vessels where they detect changes in chemical concentrations. As for their particular function, peripheral chemoreceptors help maintain homeostasis in the cardiorespiratory system by monitoring concentrations of blood-borne chemicals. These polymodal sensors respond to variations in a number of blood properties, including low oxygen (hypoxia), high carbon dioxide (hypercapnia), and low glucose (hypoglycemia). Hypoxia and hypercapnia are the most heavily studied and understood conditions detected by the peripheral chemoreceptors. Afferent nerves carry signals back from the carotid and aortic bodies to the brainstem, which responds accordingly (e.g. increasing ventilation).

Similar to the baroreceptor model, the model of the peripheral chemoreceptors includes a dynamic block and a static nonlinear characteristic. However, because experimental evidence suggests that chemoreceptors have no rate-dependent component in their response to  $PaO_2$  [9], a simple first-order low-pass dynamics is adopted by Ursino M and Magosso E [103]. The static curve relating chemoreceptor activity to  $PaO_2$  (which is the arterial pressure of oxygen) exhibits a hyperbolic or negative exponential trend [8]. Still, chemoreceptor activity cannot increase indefinitely but flattens at a saturation level. This behavior has been reproduced using a combination of exponential functions.

The parameters that describe the afferent activity from peripheral chemoreceptors in static conditions (see Eq. A.9) have been given to reproduce experimental results by Biscoe et al. [9] (Fig. A.4b). These data suggest that afferent activity remains quite constant as long as  $PaO_2$  is higher than  $\sim 100$  mmHg; then it increases.

The chemoreceptor time constant has been given the value 2s, which reflects the time required for early cardiovascular adjustments to appear after chemoreceptor stimulation by cyanide or nicotine [85]. We assume that the chemoreceptor frequency discharge is a sigmoidal function of  $PaO_2$  at constant levels of  $PaCO_2$ . It is all presented in Equations A.9 and A.10.



(a)  $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$  (—),  $f_{ac}$  (—),  $f_{ac,min}$  and  $f_{ac,max}$  (—).

Figure A.5: Transformation of  $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$  into  $f_{ac}$  as Equation A.10 declare.

$$\varphi_{ac}(Pa_{O_2}) = \frac{f_{ac,min} + f_{ac,max} \cdot \exp\left(\frac{Pa_{O_2} - P_{O_2n}}{k_{ac}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{Pa_{O_2} - P_{O_2n}}{k_{ac}}\right)} \quad (A.9)$$

$$\frac{df_{ac}}{dt} = \frac{1}{\tau_c} \cdot (-f_{ac} + \varphi_{ac}) \quad (A.10)$$

$Pa_{O_2}$  is the partial arterial pressure and the input of the equations,  $f_{ac}$  represents the frequency spikes of the afferent fibers,  $f_{ac,max}$  and  $f_{ac,min}$  are the upper and lower saturation of frequency discharge, respectively,  $k_{ac}$  is a parameter with the dimension of pressure, related to the slope of the sigmoid at the central point,  $P_{O_2n}$  is  $P_{O_2}$  at the central point of the sigmoidal function, and  $\tau_c$  is the time constant of the chemoreceptor dynamics.

To show the behaviour of the chemoreflex pathway we have introduced sequenced decreases in partial oxygen arterial pressure ( $Pa_{O_2}$ ), shown on Figure A.5. First, Equation A.9 handles the value of the changes in  $Pa_{O_2}$  between the experimental threshold limits of the afferent fibers ( $f_{ac,max}$  and  $f_{ac,min}$ ). Opposite to what happens in the first transformation of the baroreflex signal, in the chemoreflex pathway a decrease in the  $Pa_{O_2}$  means a increase in the  $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$ , which finally is an increase in the afferent chemoreflex frequency ( $f_{ac}$ ). That is actually the hyperbolic or negative exponential trend of the curve relating chemoreceptor activity to  $Pa_{O_2}$  previously commented. On Figure A.6 is represented the first-order low-pass dynamics transformation done by Equation A.10 where the  $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$  signal is delayed according to the time constant of the chemoreceptor dynamics ( $\tau_c$ ).

#### ■ Initiation of the parameters

In this case the chemoreflex parameters can be easier initiated because they are determined by one input of the circuit which is the partial arterial pressure ( $Pa_{O_2}$ ). Therefore, the initiation of the parameter is as simple as doing a previous calculate of the equations with a imposed value of  $Pa_{O_2}$  determined in normal situation, which is in this case we have estimate it as 100 mmHg.

Then with Equation A.9 is determined the initial value of all the chemoreflex parameters requiring it, gathered in Eq. A.11.

$$\left. \begin{array}{l} \varphi_{ac}^n(Pa_{O_2}) \\ f_{ac}^n \\ f_{ac}^{n+1} \end{array} \right\} = \varphi_{ac}(Pa_{O_2} = 100mmHg) \quad (A.11)$$

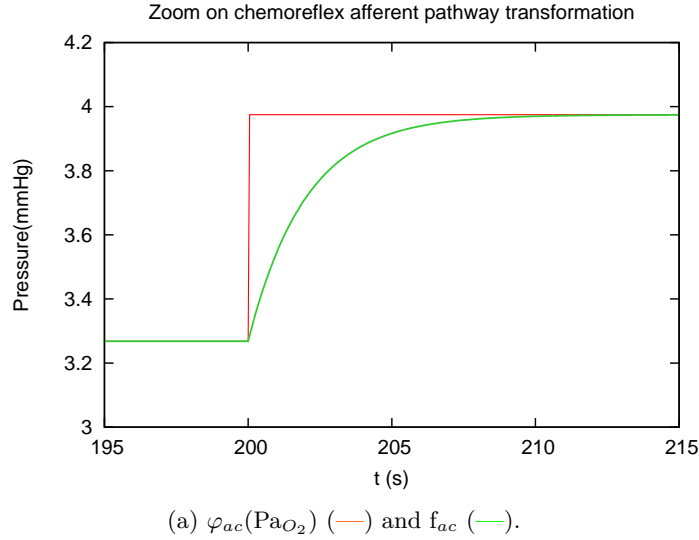


Figura A.6: Transformation of  $\varphi_{ac}(Pa_{O_2})$  into  $f_{ac}$  as Equation A.10 declare.

where the  $n+1$  means the value of the parameter in the next instant whereas  $n$  means the value in the actual instant. It is just in the first calculate where this parameters have exactly the same value, then each one is determined by its corresponding equation.

### A.1.3. Lung stretch receptors

#### ■ Pulmonary ventilation

The aim of this work is not to study ventilation control but to use  $V_T$  changes as input for the lung stretch receptors. Hence, the effect of peripheral chemoreceptor activity on  $V_T$  has been simulated using a simple first-order linear differential equation with a pure delay. This is the description normally adopted in a clinically oriented model of ventilation control [74].

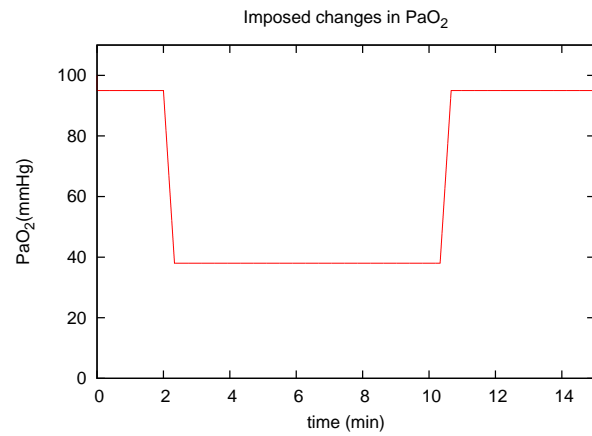
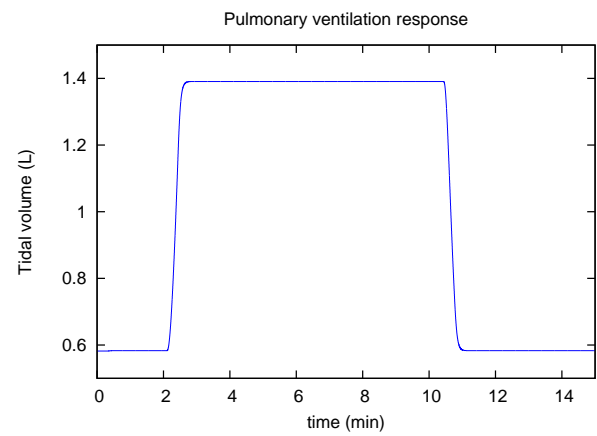
Therefore, parameters describing the  $V_T$  response include a pure delay, a gain, and a time constant. The delay has been assigned starting from data reported by Clement and RobRobbins [14,15]. The other parameters (gain and time constant) have been assigned to reproduce the response to acute hypoxia observed by Reynolds and Milhorn [80] in humans in conditions of constant end-tidal  $CO_2$ . An example of the  $V_T$ -time pattern predicted by the model after a decrease in  $Pa_{O_2}$  from 95 to 38 mmHg is reported in Fig. A.7 and compared with the in vivo curve.

The respiratory muscles respond to the peripheral chemoreceptor stimulation by changing ventilation. For the sake of simplicity, we assume that the controller acts only by modifying  $V_T$ .  $V_T$  is described as Equation A.12 declare.

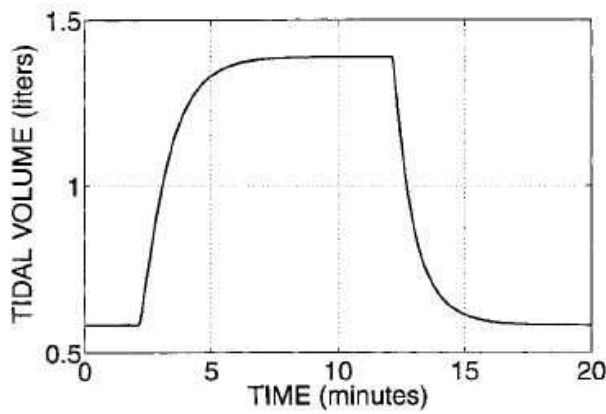
$$V_T = V_{T_n} + \Delta V_T \quad (A.12)$$

$$\frac{dV_T}{dt} = \frac{1}{\tau_{\dot{V}}} \cdot (-\Delta V_T + G_{\dot{V}} \cdot [f_{ac}(t - D_{\dot{V}}) - f_{ac,n}]) \quad (A.13)$$

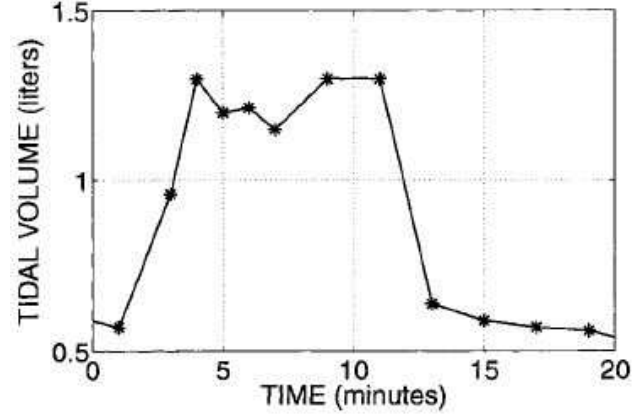
where  $V_{T_n}$  and  $\Delta V_T$  represent basal  $V_T$  and its changes due to the peripheral chemoreceptor activation. As in most clinical studies, we assume that, in steady-state conditions,  $V_T$  is a linear function of chemoreceptor activity. The time pattern of the ventilation response includes a pure delay ( $D_{\dot{V}}$ ) and first-order dynamics with time constant  $\tau_{\dot{V}}$ . This way Equation A.13 is defined. Where  $G_{\dot{V}}$  is a constant gain factor, tuned to reproduce experimental data, and  $f_{ac,n}$  is the value of chemoreceptor afferent activity in basal conditions.

(a) Changes done in  $PaO_2$ .

(b) Model results



(c) Model results [103]. Ref. [103](Fig.9A)



(d) Clinical trace from Reynolds and Milhorn [80].Ref. [103](Fig.9B)

Figure A.7:  $V_T$  response to a step decrease in  $PaO_2$  from 95 to 38 mmHg, performed at 2 min.



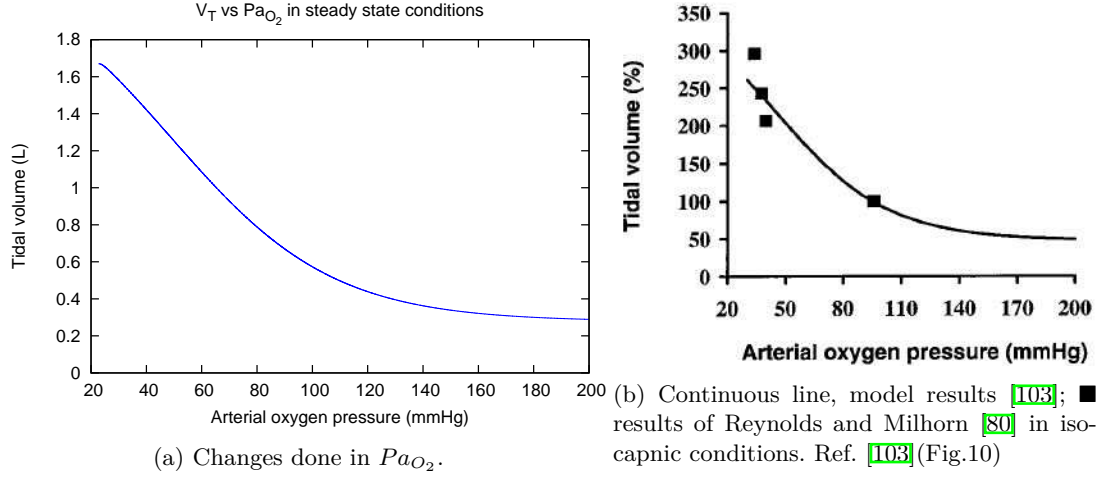


Figure A.8:  $V_T$  pattern over  $Pa_{O_2}$  changes in steady-state conditions.

To verify the model's capacity to reproduce the  $V_T$  response at various  $P_{O_2}$  levels, Fig. A.8 compares the pattern of  $V_T$  vs.  $P_{O_2}$  in steady-state conditions according to the present model with physiological data obtained by Reynolds and Milhorn [80] in humans at various  $Pa_{O_2}$  levels but constant  $Pa_{CO_2}$ . The agreement between model predictions and in vivo data is fairly good over a wide range of  $P_{O_2}$ .

Inflation of lungs at low pressure activates slowly adapting lung stretch receptors with vagal myelinated A fibers [1]. In the model, the afferent activity of these receptors depends on changes in  $V_T$ , which, in turn, are elicited by the peripheral chemoreceptor activation as it has been defined by Eq. A.13. The response includes a static relationship that is quite linear at low inflation levels [1, 49, 73] and low-pass dynamics.

In the model, the activity of lung stretch receptors is a function of changes in  $V_T$ . Most experimental data, however, relate the activity in vagal afferents to pulmonary inflation pressure [49, 73]. To permit assignment of model parameters starting from these in vivo data, we assumed that the relationship between  $V_T$  and inflation pressure is rather linear at moderate levels of lung inflation. Parameters in the static relationship (Fig. A.9) have been assigned by considering the response of the so-called "slowly adapting receptors with myelinated A-fibers," since these are responsible for cardiovascular adjustments (tachycardia and vasodilation) at moderate levels of lung inflation.

The time constant has been given on the basis of data by Hainsworth [40], who observed that the maximum change in heart rate occurs within 5s from the onset of lung inflation. Because vagal control of heart rate occurs with a time constant of  $\sim 2$ s [102], lung stretch receptor dynamics should also be characterized by a time constant  $\leq 1/2$  s. This assumption agrees with data by Rutherford and Vatner [85] as well. They observed that maximal vasodilation in the iliac vascular bed occurs at  $\sim 12$  s from inflation of the lungs. Because reflex resistance control exhibits a time constant of  $\sim 5$ s [102] and considering that at least two time constants are necessary for the response to realize its action, Ursino M and Magosso E [103] further obtain a time constant of lung stretch receptors of  $\sim 1/2$ s.

Taken into account that under moderate levels of lung inflation the afferent activity of pulmonary stretch receptors is a linear function of the  $V_T$ , Eq. A.14 is defined. Moreover, the response includes first-order dynamics presented in Eq. A.15.

$$\varphi_{ap}(V_T) = G_{ap} \cdot V_T \quad (A.14)$$

$$\frac{df_{ap}}{dt} = \frac{1}{\tau_p} \cdot (-f_{ap} + \varphi_{ap}) \quad (A.15)$$

where  $G_{ap}$  is a constant gain factor and  $\tau_p$  is the time constant of the lung inflation afferent response.

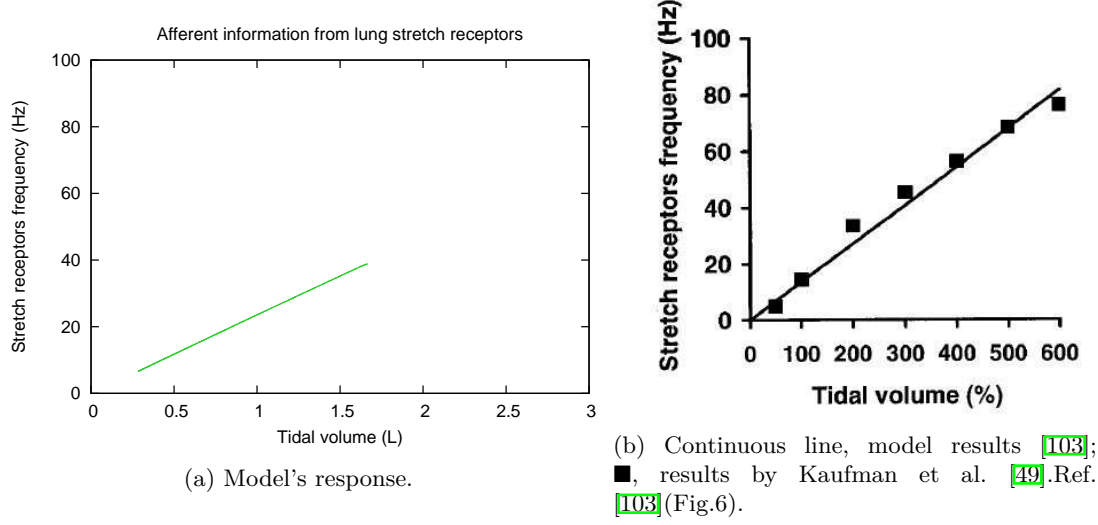


Figura A.9: Afferent information from slowly adapting lung stretch receptors with myelinated A fibers.

The expression for  $V_T$  is computed as a function of peripheral chemoreflex activation previously declared by Equations A.12 and A.13

#### ■ Initiation of the parameters

The initial tidal volume (see Eq. A.16) is the basal value of the tidal volume, which is an input of the circuit used in Eq A.12

$$V_T = V_{T_n} \quad (\text{A.16})$$

With the initial value of the tidal volume determined the Equation A.14 is used to determine the initialisation value of the other parameters, exhibited in Equation A.17

$$\left. \begin{array}{l} \varphi_{ap}^n(V_T) \\ f_{ap}^n \\ f_{ap}^{n+1} \end{array} \right\} = \varphi_{ap}(V_T = V_{T_n}) \quad (\text{A.17})$$

where the  $n+1$  means the value of the parameter in the next instant whereas  $n$  means the value in the actual instant.

## A.2. Efferent pathways

The efferent pathways in the model consist of sympathetic and parasympathetic neural fibers. The activity in these efferent fibers is a nonlinear monotonic function of the overall afferent information. The latter, in turn, is the weighted sum of activities from baroreceptors, chemoreceptors, and lung stretch receptors, where the weights may be positive or negative. Furthermore, the afferent information also includes an offset term, which, in the case of sympathetic fibers, is modulated by hypoxia in the CNS (see section A.2.3).

The vagal fibers are directed to the heart only and participate in the heart period control. By contrast, sympathetic activity is directed to the heart and blood vessels. Two different equations are used to describe the sympathetic activity to the heart ( $f_{sh}$ ) and to blood vessels ( $f_{sp}$ ). This choice is justified by the observation that cardiac and peripheral sympathetic activities do not change in parallel but exhibit disparate variations in response to afferent information from chemoreceptors and lung stretch receptors, as well as in response to CNS hypoxia. We assumed that sympathetic activity decreases with a negative monoexponential relationship in response to inhibitory afferent information [107], whereas it increases

exponentially up to a saturation level in response to excitatory inputs. Similarly, inhibitory afferent information causes an increase in vagal activity, thus slowing heart rate, whereas excitatory information causes a reduction in the vagus frequency [48].

A possible pure delay introduced by processing in the central neural system has been neglected, because it can be considered part of the dynamic response of the effectors.

### A.2.1. Efferent sympathetic pathways

The present study distinguishes between the sympathetic fibers to the vessels and those to the heart as it does the Ursino M. [102]. Affecting the peripheral resistances and unstressed venous volumes of the splanchnic, skeletal muscle, and other extrasplanchnic beds; as well as on the heart period and contractility. The function that relates the activity in the afferent pathways to the efferent sympathetic activities has been given an exponential trend. The input to the exponential is the weighted sum of the afferent activities from baroreceptors, chemoreceptors, and lung stretch receptors. However, we assumed that sympathetic activity cannot increase above a saturation level.

Parameters describing the sympathetic efferent activity have been given to simulate the percent decrease in the frequency of the sympathetic renal nerve measured by Wang et al. [107] in the dog in response to electrical stimulation of the carotid sinus nerve.

#### ■ Sympathetic fibers to blood Vessels

To characterize the activity of efferent sympathetic nerves directed to vessels, as can be inferred in its corresponding Eq A.18, we need to assign four parameters: the synaptic weights (excitatory or inhibitory) connecting baroreceptors, chemoreceptors, and lung stretch receptors to sympathetic neurons and the offset term. Of course, baroreceptor and lung stretch receptor weights are inhibitory, since activation of these fibers causes vasodilation, whereas the chemoreceptor weight is excitatory.

The weight connecting baroreceptors to sympathetic neurons was given the same value as Ursino M. in his paper [102]. The weight connecting chemoreceptors was assigned to reproduce the effect of chemoreceptor activation on systemic resistance reported elsewhere [3,22,23]. According to these authors, activation of carotid and aortic chemoreceptors with hypoxic blood causes a 60 – 70 % increase in total systemic resistance, in conditions when all other mechanisms are excluded. Finally, the weight connecting lung stretch receptors to sympathetic neurons was assigned to reproduce the experimental data by Daly et al. [24] showing a progressive decrease in total systemic resistance with increasing  $V_T$  during lung inflation. A comparison between the effect of lung stretch receptors on systemic resistance in the model and in the experimental work by Daly et al. is shown in Fig A.10. The steady-state decrease in total systemic resistance vs. changes in  $V_T$  was evaluated when all other regulatory mechanisms were inoperative.

#### ■ Sympathetic fibers to the heart

Reproduction of sympathetic activity to the heart still requires the assignment of synaptic weights represented by Eq A.19. The baroreceptor weight was given the inhibitory value used in Ursino M. [102]. The chemoreceptor weight was assigned starting from data reported in Daly and Scott [21,22] and Karim et al. [46]. Experiments with cholinergic blockade or vagotomy suggest that the primary bradycardic response to carotid chemoreceptor stimulation is predominantly mediated by the vagus [21,22,65]. Moreover, Karim et al. observed that stimulation of aortic chemoreceptors results in an average increase in heart rate of  $\sim 11$  beats/min due to activation of cardiac efferent sympathetic nerves. Starting from these data, we assumed that chemoreceptor activation increases heart sympathetic activity, mainly through activation of aortic chemoreceptors. Hence, the weight was given a positive value, assigned according to the results of Karim et al. Several authors state that the action of lung stretch receptors on heart is mainly mediated by the vagus [1]; hence, the weight from lung stretch receptors to cardiac sympathetic activity was set to zero.

$$f_{sp} = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{b,sp}f_{ab} + W_{c,sp}f_{ac} - W_{p,sp}f_{ap} - \theta_{sp})] \quad (\text{A.18})$$

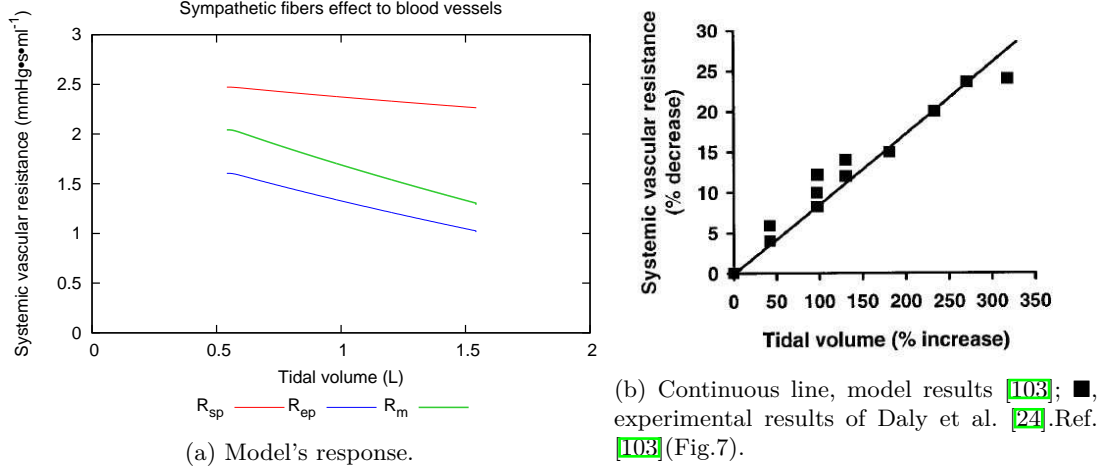


Figure A.10: Response of the systemic vascular resistance to activation of lung stretch receptors.

$$f_{sh} = f_{es,\infty} + (f_{es,0} - f_{es,\infty}) \cdot \exp[k_{es}(-W_{b,sh}f_{ab} + W_{c,sh}f_{ac} - \theta_{sh})] \quad (\text{A.19})$$

with

$$f_{sh} = \min\{f_{sh}, f_{es,\text{m}\acute{a}\text{x}}\}, \quad f_{sp} = \min\{f_{sp}, f_{es,\text{m}\acute{a}\text{x}}\}, \quad (\text{A.20})$$

where  $f_{sp}$  and  $f_{sh}$  represent the frequency of spikes in the sympathetic efferent fibers to the vessels and to the heart, respectively,  $f_{es,0}$ ,  $f_{es,\infty}$ ,  $k_{es}$ ,  $f_{es,\text{m}\acute{a}\text{x}}$  are constants (with  $f_{es,\text{m}\acute{a}\text{x}} > f_{es,0} > f_{es,\infty}$ ), and  $W_{b,sp}$ ,  $W_{b,sh}$ ,  $W_{c,sp}$ ,  $W_{c,sh}$  and  $W_{p,sp}$  are synaptic weights, tuned to reproduce physiological results. Finally,  $\theta_{sp}$  and  $\theta_{sh}$  are offset terms for sympathetic neural activation defined in section A.2.3

### A.2.2. Efferent vagal pathway

Parameters describing the vagal response are difficult to obtain from experiments [48] because the vagus carries not only efferent information but also afferent information coming from the aortic and cardiopulmonary baroreceptors. Hence, baroreceptors parameters describing efferent vagal activity have been given indirectly, to mimic the early heart period response measured in humans through neck chamber maneuvers [32, 33]. Thus, a positive weight was assigned for baroreceptor activity to the efferent vagal response.

The weight connecting chemoreceptor activity to the vagus was assigned a positive value on the basis of experimental results by Karim et al. [46] and Daly and Scott [22]. These authors state that activation of carotid chemoreceptors by hypoxic (venous) blood causes a 20 – 30 % vagally mediated reduction in heart rate. Finally, the tachycardic effect of lung stretch receptors was mimicked by assigning a negative weight, thus reducing vagal activity during lung inflation; the weight value was assigned to reproduce the progressive increase in heart rate measured by Hainsworth [40] at a moderate level of lung inflation. A comparison between model and in vivo data concerning the effect of lung inflation on heart rate is shown in Fig. A.11. Where heart rate changes in steady-state conditions vs. changes in  $V_T$  were evaluated when all other regulatory mechanisms were inoperative.

The efferent vagal activity increases with the activity in the afferent baroreceptor fibers until an upper saturation is reached. To reproduce this relationship, we have used the sigmoidal function Eq. A.21 used in the reference paper [102]. The physiological literature documents a bradycardic response to carotid chemoreceptor stimulation and a tachycardic response to pulmonary receptor stimulation; we take account of this by assuming that the vagal activity increases linearly with chemoreceptor activity and decreases linearly with stretch receptor activity.

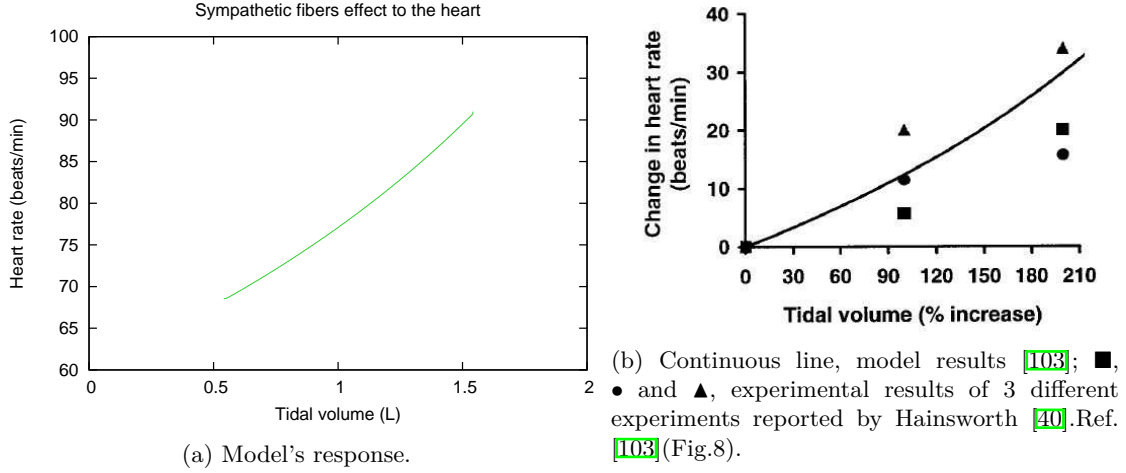


Figure A.11: Heart rate response to activation of lung stretch receptors.

$$f_v = \frac{f_{ev,0} + f_{ev,\infty} \exp \left[ \frac{f_{ab} - f_{ab,0}}{k_{ev}} \right]}{1 + \exp \left[ \frac{f_{ab} - f_{ab,0}}{k_{ev}} \right]} + W_{c,v} f_{ac} - W_{p,v} f_{ap} - \theta_v \quad (\text{A.21})$$

where  $f_v$  is the frequency of spike in the efferent vagal fibers,  $f_{ev,0}$ ,  $f_{ev,\infty}$ ,  $k_{ev}$  are constant parameters (with  $f_{ev,\infty} > f_{ev,0}$ ),  $f_{ab,0}$  is the central value in Eq. A.2.  $W_{c,v}$  and  $W_{p,v}$  are constant synaptic weight, tuned to reproduce experimental data, and  $\theta_v$  is the offset term.

### A.2.3. Hypoxia of the CNS

We assumed that hypoxia modifies the offset term in the nonlinear input-output function of sympathetic nerves, thus altering sympathetic outflow. According to Koehler et al. [50], CNS hypoxia has a significant effect on heart rate and cardiac contractility in awake animals even at moderate hypoxia, whereas its effect on peripheral vessels becomes evident only at lower levels of  $P_{O_2}$ . Hence, in the model, cardiac and peripheral sympathetic nerves are under CNS control. Dependence of the offset term on  $P_{O_2}$  includes a nonlinear static function and first-order low-pass dynamics. The static function has been chosen so that CNS hypoxia has almost no effect until  $P_{O_2}$  reaches a given threshold; then its effect increases abruptly. According to data reported previously [50, 82], the threshold is higher for cardiac sympathetic nerves (50-60 mmHg) than for peripheral sympathetic activity (35-40 mmHg). Which results in a earlier activation of the cardiac sympathetic nerves against an hypoxia in comparison with the activation of the peripheral sympathetic nerves.

Parameters in the static relationships have been given to simulate the heart rate and systemic resistance changes observed by Koehler et al. [50] at deep levels of isocapnic hypoxia. The time constant of the hypoxic response has been taken from data reported elsewhere [66].

Therefore,  $\theta_{sp}$  and  $\theta_{sh}$  in Eqs. A.18 and A.19 depend on  $Pa_{O_2}$  are defined as Eqs. A.22, A.25 declare.

$$\chi_{sp}(Pa_{O_2}) = \frac{\chi_{min,sp} + \chi_{max,sp} \cdot \exp \left[ \frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sp}}}{k_{isc,sp}} \right]}{1 + \exp \left[ \frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sp}}}{k_{isc,sp}} \right]} \quad (\text{A.22})$$

$$\frac{d\theta_{sp}}{dt} = \frac{1}{\tau_{isc}} \cdot (-\theta_{sp} + \chi_{sp}) \quad (\text{A.23})$$

$$\chi_{sh}(Pa_{O_2}) = \frac{\chi_{min,sh} + \chi_{max,sh} \cdot \exp\left[\frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sh}}}{k_{isc,sh}}\right]}{1 + \exp\left[\frac{Pa_{O_2} - P_{O_{2n,sh}}}{k_{isc,sh}}\right]} \quad (A.24)$$

$$\frac{d\theta_{sh}}{dt} = \frac{1}{\tau_{isc}} \cdot (-\theta_{sh} + \chi_{sh}) \quad (A.25)$$

where  $\chi_{max}$  and  $\chi_{min}$  represent the upper and lower saturation of the hypoxic response,  $P_{O_{2n}}$  is the  $P_{O_2}$  at the central point of the sigmoidal function, and  $k_{isc}$  is a parameter with the dimension of pressure, related to the slope of the static function at the central point. Finally,  $\tau_{isc}$  is the time constant; its value is higher than all the other time constants used in the model.

#### ■ Initiation of the parameters

The input  $Pa_{O_2}$  has been previously initiated as it is indicated in Eq. [A.8](#). On this basis, the rest of the first value of the parameters is determined by the corresponding Equations [A.22](#) and [A.24](#) for peripheral and heart respectively as it is indicate in Equation [A.26](#).

$$\left. \begin{matrix} \chi_{sp}^n(Pa_{O_2}) \\ \theta_{sp}^n \\ \theta_{sp}^{n+1} \end{matrix} \right\} = \chi_{sp}^n(Pa_{O_2} = P_n) \quad \left. \begin{matrix} \chi_{sh}^n(Pa_{O_2}) \\ \theta_{sh}^n \\ \theta_{sh}^{n+1} \end{matrix} \right\} = \chi_{sh}^n(Pa_{O_2} = P_n) \quad (A.26)$$

where the n+1 means the value of the parameter in the next instant whereas n means the value in the actual instant.

Finally, with the offsets determined, the efferent sympathetic pathways are also determined executing Equations [A.18](#) and [A.19](#). The efferent vagal frequency needs to be calculated separately following the Equation [A.21](#) with the initial value of the afferent baroreflex fibers frequency ( $f_{ab}$ ) calculated with the initiations previously defined (Eq. [A.8](#)).

## A.3. Effectors responses

### A.3.1. Cardiovascular Effectors for Reflex Control

Nearly all the effectors in the model, with the exception of the brain and heart peripheral resistances, change first in response to stimulation of sympathetic nerves. The response of a generic effector to sympathetic stimulation includes a pure delay, a monotonic logarithmic static function, and a linear first-order dynamics with a real time constant. The presence of pure delays in the responses is largely documented in the physiological literature [\[30,48,83,86\]](#); moreover, delays play a pivotal role in affecting the stability margin of the overall system and might be involved in the generation of Mayer waves [\[39\]](#). The use of logarithmic relationships is justified because the effector static response exhibits a rapid slope at low sympathetic frequencies and then progressively flattens [\[45,62\]](#). Of course, the static function is monotonically increasing when the peripheral systemic resistances and the end-systolic elastances are considered but monotonically decreasing when heart period and systemic venous unstressed volumes are considered. Finally, the first-order dynamics simulates the time required for the effector to progressively complete its action

Heart period in the model is affected not only by the sympathetic but also by the vagal activity. The response to vagal stimulation also includes a pure delay, a monotonic static function, and a first-order linear dynamics. However, according to data reported by Parker et al. [\[75\]](#) and Katona et al. [\[48\]](#), in the papper of reference Ursino M [\[102\]](#) assumed that the static relationship is linear, i.e., heart period increases proportionally to vagal stimulation. The final heart period level is then computed by summing the positive changes induced by the vagal stimulation, the negative changes induced by the sympathetic stimulation, and a constant level representing heart period in the absence of cardiac innervation. Hence, the two mechanisms interact linearly in the heart period control. Of course, this is a crude simplification

of the real sympathetic-parasympathetic interaction. However, it provides an acceptable approximation of heart rate changes under a variety of physiological conditions.

Parameters of the different effectors are considered separately below.

- **Contractility.** The static contractility control parameters have been based on data reported in Suga et al. [99], Sheriff et al. [93], and Sagawa et al. [87]. These data suggest that the slope of the end-systolic pressure/volume function in the vagotomized dog changes by 33 % of the basal level when carotid sinus pressure is altered between 200 and 50 mmHg. A similar percent change has also been assumed for elastance control in the right ventricle. The dynamic parameters (pure delay and time constant) have been set to approximately reproduce the frequency dependence of the open-loop transfer function from carotid sinus pressure to end-systolic elastance estimated by Kubota et al. [59].
  - **Resistance.** The gain factors in the static logarithmic relationship have been given according to data reported in Shoukas and Brunner [96] and Potts et al. [76]. These authors indicate that total systemic resistance in vagotomized animals increases by  $\sim 200 - 210$  % when carotid sinus pressure is lowered from 200 to 50 mmHg. However, resistance control seems to be a little weaker in the splanchnic than in the extrasplanchnic circulation [10, 17]. Various data suggest that the increase in the splanchnic resistance over the whole baroreceptor sensitivity range is only 70 % [10, 45, 83]. Finally, the time constants of the resistance control have been given the same values used in a previous work (Ref. [105], in which references can be found), and the pure delay was taken from previously reported data [30]. Finally, parameters that characterize the gains of the sympathetic control on resistances,  $R_{mp}$  and  $R_{ep}$  have been given so that during normoxia the parallel arrangement of segments extrasplanchnic, muscular, head, and brain provides the same overall response to sympathetic activation obtained by Ursino M [102] for the entire extrasplanchnic circulation. Our circuit presents a difference in the coronary peripheral resistances,  $R_h$  in the paper of refence is divided into two parallel arrangements branches which contemplate the endocardial ( $R_{h,endo}$ ) and epicardial ( $R_{h,epi}$ ) distinction. This division has been taken into account with the creation of a dimensionless parameter( $\phi_{local,j}$ ) that contemplates the local change as a proportional change whatever the peripheral resistance in normal conditions( $R_{j,pn}$ ) is, as Equation A.52 indicates. Moreover, this parameter is going to be neede for future work when every banch of the simplified circuit currently analysed might be extended.
  - **Unstressed volume.** The gain factors in the static logarithmic relationship have been given so that the total reflex change in venous unstressed volume is approximately as great as 15 ml/kg [94, 95]. Moreover, Ursino M [102] assumed that the venous unstressed volume control is much stronger in the splanchnic than in the extrasplanchnic circulation. In fact, experiments performed at constant flow and constant venous pressure suggest that activation of the carotid baroreflex can actively reduce splanchnic venous unstressed volume by 10 ml/kg, which is two-thirds of the total reflex response [10, 29]. The remaining portion is ascribed to the extrasplanchnic circulation. According to various authors, the time constants and pure delays of the unstressed volume control are higher than in the resistance control [29, 83]. Parameters that characterize the gains of the sympathetic control on unstressed volumes,  $Vu_{mv}$  and  $Vu_{ev}$  have been given, equally than in the resistance case, so that during normoxia the parallel arrangement of segments extrasplanchnic, muscular, head, and brain provides the same overall response to sympathetic activation obtained by Ursino M [102]. for the entire extrasplanchnic circulation.
  - **Heart period.** Parameters that characterize the static effect of vagal and sympathetic activity on heart period have been given to simulate experimental data reported by Levy and Zieske [62]. These authors measured heart rate changes in the dog, using different combinations of vagal and sympathetic stimulation. Values for the time constants and pure delays have been given considering that the vagus control is extremely rapid (a few tenths of a second, i.e., it occurs on a beat-by-beat basis), whereas the sympathetic control is characterized by slower dynamics (a few seconds) [48].
- Values for all parameters concerning the baroreflex control are shown in Table 3 of reference [103].



Equations [A.27](#)-[A.29](#) presents the reflex regulation of the peripheral resistance and venous unstressed volume in the skeletal muscle (m), splanchnic (s), and nonautoregulated extrasplanchnic (e) vascular beds.

$$\sigma_\theta = \begin{cases} G_\theta \cdot \ln [f_{sp}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sp} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sp} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{A.27})$$

$$\frac{d\Delta\theta}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} (-\Delta\theta + \sigma_\theta) \quad (\text{A.28})$$

$$\theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_0 \quad (\text{A.29})$$

Equations [A.30](#)-[A.32](#) describes the reflex regulation of the active elastances in the left and right heart.

$$\sigma_\theta = \begin{cases} G_\theta \cdot \ln [f_{sh}(t - D_\theta) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sh} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sh} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{A.30})$$

$$\frac{d\Delta\theta}{dt} = \frac{1}{\tau_\theta} (-\Delta\theta + \sigma_\theta) \quad (\text{A.31})$$

$$\theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_0 \quad (\text{A.32})$$

where  $\theta$  denotes the generic controlled parameter ( $R_{mp}, R_{sp}, R_{ep}, Vu_{mv}, Vu_{sv}, Vu_{ev}, E_{max,rv}$ , or  $E_{max,lv}$ ),  $\sigma_\theta$  is the output of the static characteristic,  $\tau_\theta$  and  $D_\theta$  are the time constant and the pure latency of the mechanism,  $f_{es,min}$  is a threshold for sympathetic stimulation, and  $\Delta\theta$  is the parameter change caused by sympathetic stimulation. Finally,  $G_\theta$  is a constant gain factor, positive for mechanisms working on  $E_{a,rv}, E_{a,lv}, R_{mp}, R_{sp}$ , and  $R_{ep}$  but negative for  $Vu_{mv}, Vu_{sv}$ , and  $Vu_{ev}$ . However, with reference to skeletal muscle ( $\theta = R_{mp}$ ), Eq. [A.29](#) does not furnish the true value of peripheral resistance, since skeletal muscle is further controlled by local  $O_2$  and  $CO_2$  mechanisms. Hence, for skeletal muscle only, we adopted a different symbol on the left-hand side of Eq. [A.29](#) (i.e.,  $R_{mp,n}$ ) to remind us that the true value of  $R_{mp}$  is obtained in the model only after inclusion of the  $O_2$  and the  $CO_2$  effect (see below section [A.3.2](#)).

The response of the heart period includes a balance between the vagal and sympathetic activities. The changes in heart period induced by sympathetic stimulation (i.e.,  $\Delta T_s$ ) are obtained through analogous equations analogous to Eqs. [A.30](#)-[A.32](#). The response to vagal activity differs from the others, since heart period increases linearly with the efferent frequency in the vagus. Finally, the heart period is obtained by assuming a linear interaction between the sympathetic and parasympathetic responses, which is described by equations [A.33](#)-[A.37](#).

$$\sigma_{T_s} = \begin{cases} G_{T_s} \cdot \ln [f_{sh}(t - D_{T_s}) - f_{es,min} + 1] & \text{if } f_{sh} \geq f_{es,min} \\ 0 & \text{if } f_{sh} < f_{es,min} \end{cases} \quad (\text{A.33})$$

$$\frac{d\Delta T_s}{dt} = \frac{1}{\tau_{T_s}} (-\Delta T_s + \sigma_{T_s}) \quad (\text{A.34})$$

$$\sigma_{T_v} = G_{T_v} \cdot [f_v(t - D_{T_v})] \quad (\text{A.35})$$

$$\frac{d\Delta T_v}{dt} = \frac{1}{\tau_{T_v}} (-\Delta T_v + \sigma_{T_v}) \quad (\text{A.36})$$

$$T(t) = \Delta T_v + \Delta T_s + T_0 \quad (\text{A.37})$$

where the symbol  $T_0$  denotes heart period in the absence of cardiac innervation.

This equations defined by Ursino M [\[103\]](#) are slightly modified as it is indicated in section [B.1](#) in order to fit the different values of the cardipulmonar parameters between our model and the reference one.



### ▪ Initiation of the parameters

The unique parameter in need of an initial value is the array that stores the previous values of the efferent pathways, which in this first moment has not any previous instant to look for the values. That is why we have already initialized them, to give the whole array that initial value of each corresponding afferent pathway (depending on Equations [A.27](#)-[A.33](#)).

## A.3.2. Local Effect of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>

### Local Effect O<sub>2</sub>

We assume that hypoxia in the coronary, brain, and skeletal muscle circulation causes vasodilation through a local mechanism. It is well known that the local O<sub>2</sub> effect can be ascribed to two concurrent mechanisms, i.e., a direct effect of O<sub>2</sub> on smooth muscle tension in the arteriolar wall and an indirect effect mediated by the release of vasodilatory metabolites (adenosine, pH, etc.) by the hypoxic tissue. Because the aim of this model is not to analyze the synergic action of these mechanisms in detail and to assess their individual role, but just to simulate the overall O<sub>2</sub> effect on peripheral resistances, we used a single empirical equation for each compartment. In this equation, we assumed that the controlled quantity for the local O<sub>2</sub> regulation is O<sub>2</sub> concentration in the venous blood leaving the compartment. This choice is appropriate because venous O<sub>2</sub> concentration is influenced by both the arterial O<sub>2</sub> content and local blood flow, as well as by tissue O<sub>2</sub> consumption rate; hence, its changes reflect all stimuli (direct and indirect) affecting the vascular bed.

The local effect of O<sub>2</sub> in these vascular beds has been reproduced with the assumption that the hydraulic peripheral conductance (i.e., the reciprocal of resistance of peripheral circulation in skeletal muscle, brain, and coronary vascular bed) linearly depends on the decrease in O<sub>2</sub> concentration in venous blood via first-order low-pass dynamics. The time constant of the low-pass filter represents the time necessary for the mechanism to reach about two-thirds of its final response. The choice of venous O<sub>2</sub> concentration instead of arterial concentration as the regulatory stimulus agrees with data of several authors [\[55\]](#), who reported that O<sub>2</sub> acts on peripheral vessels mainly indirectly, through the effect of hypoxia in the surrounding tissue, rather than by a direct action on smooth muscle tension. O<sub>2</sub> concentration in the venous blood leaving each compartment (brain, heart, and skeletal muscle) has been computed by writing a mass balance equation [\(A.43\)](#) between O<sub>2</sub> extraction and O<sub>2</sub> consumption rate. O<sub>2</sub> concentration in the arterial blood is computed as a function of  $Pa_{O_2}$  (which is an input quantity for the model) by using the equations [\(A.41\)](#)-[\(A.42\)](#) for O<sub>2</sub> dissociation in blood proposed by Spencer et al. [\[97\]](#) which account for the Bohr and Haldane effects. Finally, we assumed that O<sub>2</sub> consumption rate in brain and skeletal muscle remains constant throughout the present simulations. By contrast, O<sub>2</sub> consumption rate in the heart is proportional to the average power of the cardiac pump (work per unit time). The latter term has been calculated by low-pass filtering the instantaneous power of the two ventricles as equations [A.38](#)-[A.39](#) describes.

According to the previous description, peripheral resistance in the skeletal muscle circulation ( $R_{mp}$ ) is subjected to a double control: the activity of efferent sympathetic nerves and the local effect of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>. In the model the interaction between these two mechanisms on  $R_{mp}$  is assumed to be multiplicative in nature. This choice is justified by the observation that skeletal muscle blood flow during deep hypoxia increases significantly, despite sympathetic activation [\[51\]](#).

The O<sub>2</sub> consumption rate in the locally regulated vascular beds has been given according to data reported elsewhere [\[60\]](#). The gains of the regulatory mechanism have been assigned to reproduce experimental results on animals [\[26, 51, 68, 69, 106\]](#). These represent the percent changes in blood flow in the compartments at different levels of  $Pa_{O_2}$ . Figure [A.12](#) shows the changes of cerebral blood flow at different levels of  $Pa_{O_2}$ ; the model curve is compared with the pattern of cerebral blood flow vs.  $Pa_{O_2}$  measured elsewhere [\[68, 69, 106\]](#).

The time constant of the local regulation has been assigned by assuming that O<sub>2</sub> exerts its action on cerebral, skeletal muscle, and coronary vessels mainly through the release of vasodilatory factors (such as adenosine) in the perivascular space [\[109\]](#). Values derived from the previous work suggest a time constant of ~10 s.

The average  $W_h$  is computed by low-pass filtering the instantaneous power produced by the left and right ventricle ( $\omega_h$ ).

$$\omega_h = -P_{lv} \cdot \frac{dV_{lv}}{dt} - P_{rv} \cdot \frac{dV_{rv}}{dt} \quad (\text{A.38})$$

$$\frac{dW_h}{dt} = \frac{1}{\tau_\omega} \cdot (\omega_h - W_h) \quad (\text{A.39})$$

where  $\tau_\omega$  is the time constant of the filter.

The  $O_2$  consumption rates in the brain and skeletal muscle compartments ( $\dot{M}_b$  and  $\dot{M}_m$ ) are assumed to remain constant throughout the simulations. By contrast,  $O_2$  consumption rate in the heart ( $\dot{M}_h$ ) depends on the average power of the cardiac pump ( $W_h$ ) as it is represented by Equation A.40.

$$\dot{M}_h = \frac{W_h}{W_{h,n}} \cdot \dot{M}_{h,n} \quad (\text{A.40})$$

where the subscript n is used to denote the value of the corresponding quantity in the basal condition.

Concentration in arterial blood ( $Ca_{O_2}$ ) is computed, as a function of  $Pa_{O_2}$  (which is an input for the model), by means of the equations proposed by Spencer et al. [97] to reproduce the  $O_2$  dissociation curve in blood.

$$Ca_{O_2} = C \cdot \frac{FO_2^{\frac{1}{a}}}{1 + FO_2^{\frac{1}{a}}} \quad (\text{A.41})$$

$$FO_2 = Pa_{O_2} \cdot \frac{1 + \beta \cdot Pa_{CO_2}}{K \cdot (1 + \alpha \cdot Pa_{CO_2})} \quad (\text{A.42})$$

with  $C, \alpha, \beta$  and  $K$  constant parameters.  $Pa_{CO_2}$  partial  $CO_2$  arterial pressure (input of the model).

The mass balance between  $O_2$  extraction and  $O_2$  consumption rate in each compartment (brain, heart, and skeletal muscle) is described by Equation A.43.

$$C_{vj,O_2} = Ca_{O_2} - \frac{\dot{M}_j}{Q_j} \quad (\text{A.43})$$

where  $Q_j$  is blood flow in the jth compartment (computed according to the hydraulic analog of Fig. 2.3), and  $\dot{M}_j$  is  $O_2$  consumption rate in the same compartment, constant in the case of the brain and the muscles ( $\dot{M}_b$  and  $\dot{M}_m$ ) and previously determined by Equation A.40 for the heart.

The stimulus for local regulation is assumed to be the change in  $O_2$  concentration in the venous blood leaving the compartment ( $C_{vj,O_2}$ , with  $j = b, h$ , or  $m$ ), since this quantity reflects  $O_2$  content in the tissue. The mechanism includes a static gain ( $G_{j,O_2}$ ) and first-order low-pass dynamics with time constant  $\tau_j$ . This behavior is summarized by the equations A.44-A.51.

$$\frac{dx_j}{dt} = \frac{1}{\tau_j} \cdot [-x_j - G_{j,O_2} \cdot (C_{vj,O_2} - C_{vj,O_2n})] \quad (\text{A.44})$$

where  $C_{vj,O_2n}$  represent venous  $O_2$  concentration in the jth compartment ( $j = b, h$ , or  $m$ ) in normal conditions (i.e., when blood flow,  $Pa_{O_2}$ , and tissue metabolism are at their basal value).  $G_{j,O_2}$  ( $j = b, h$ , or  $m$ ) is a constant gain factor.

- **Initiation of the parameters** In this case the initiation is extremely simplified. The starting value of the average power of the cardiac pump ( $W_h$ ) is determined directly by its value in basal conditions (Eq. A.45), which is an input used in Equation A.40.

$$W_h = W_{h,n} \quad (\text{A.45})$$

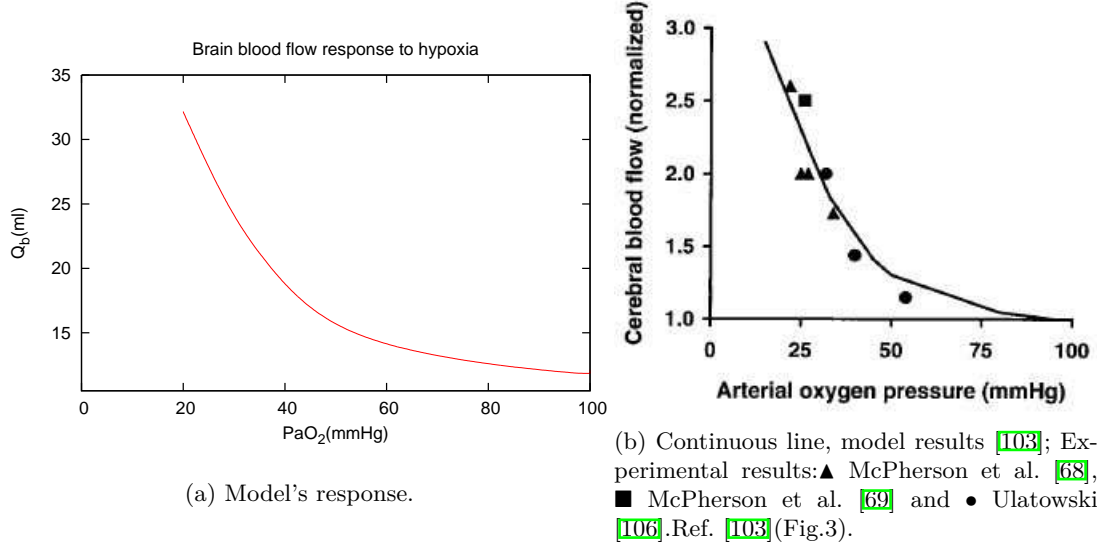


Figura A.12: Response of the cerebral vascular bed to hypoxia.

The last parameter needed in two different instants of time is the one determining the reflex change of the resistances ( $x_j$ ). It has not actually been initialized expressly because its value is not going to be distant from the 0, which is the very initial value we need to establish to every single parameter in the simulation.

### Local Effect CO<sub>2</sub>

According to several authors, CO<sub>2</sub> has an important vasodilatory effect on the cerebral, coronary, and skeletal muscle vascular beds. This effect has been simulated, during normoxia, through a static nonlinear relationship, linking peripheral resistance to arterial PCO<sub>2</sub> ( $Pa_{CO_2}$ ), and a first-order, low-pass dynamic. The static relationships have been assigned to mimic experimental data by Reivich [78] to the cerebral vascular bed, by Case et al. [12] to the coronary circulation, and by Kontos et al. [54], Radawski et al. [79], and Stowe et al. [98] to the skeletal muscle circulation (Eqs. A.46 - A.50). By example, Fig. A.13 shows the relationship linking peripheral resistance to  $Pa_{CO_2}$  in the skeletal muscle, brain and carotid vascular bed during normoxia in the absence of any sympathetic influence (i.e., only the local CO<sub>2</sub> effect is effective in these experiments). As clearly shown in Fig. A.13d, experimental data exhibit a very large dispersion. The reference basal parameter values for the model (continuous line in Fig. A.13d) have been chosen to mimic cases with a moderate peripheral reactivity to CO<sub>2</sub>.

Cerebral vessel tone is profoundly affected by alterations in  $Pa_{CO_2}$ . The effect of CO<sub>2</sub> on the cerebrovascular resistance has been described through a static relationship (taken from Ref. [50]) and a first-order, low-pass filter, which mimics the mechanism dynamic.

$$\Phi_b(Pa_{CO_2}) = \frac{A + \frac{B}{1 + C \cdot \exp[D \cdot \log(Pa_{CO_2})]}}{A + \frac{B}{1 + C \cdot \exp[D \cdot \log(Pa_{CO_2n})]}} - 1 \quad (A.46)$$

$$\frac{dx_{b,CO_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} \cdot [-x_{b,CO_2} + \Phi_b(Pa_{CO_2})] \quad (A.47)$$

Where  $\tau_{CO_2}$  is the time constant. A, B, C, and D are constant parameters taken from Reivich [78].

Finally, we assume that the two local mechanisms (O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>) interact in an additive manner on cerebral hydraulic conductance  $G_{bp} = 1/R_{bp}$ , where  $R_{bp}$  is brain peripheral hydraulic resistance ( $R_{20}$  in figure 2.3).

$$Gbp = G_{bpn} \cdot (1 + x_{b,O_2} + x_{b,CO_2}) \quad (A.48)$$

Finally,  $G_{bpn}$  is a constant parameter denoting the basal value of peripheral cerebrovascular conductance, which is not under reflex control.

Several experimental results [12,26,54,79,98] reveal that variation in arterial  $P_{CO_2}$  can affect coronary and muscular vascular resistances, too. According to these authors, coronary and muscular vascular resistances decrease linearly with  $Pa_{CO_2}$  until a saturation level that indicates maximal resistance reduction is reached. In the model, the effect of  $CO_2$  on coronary ( $R_{hp}$ ) and muscular peripheral resistance ( $R_{mp}$ ) has been described through a sigmoidal static relationship with an upper and lower saturation level. The sensitivity at the central point of the sigmoid is much less for  $R_{mp}$  than for  $R_{hp}$ , which is in agreement with experimental data. The static relationship has been arranged in series with a first-order, low-pass dynamics to reproduce the temporal pattern of the mechanism.

$$\Phi_j(Pa_{CO_2}) = \frac{1 - \exp\left(\frac{Pa_{CO_2} - Pa_{CO_2}^n}{k_{j,CO_2}}\right)}{1 + \exp\left(\frac{Pa_{CO_2} - Pa_{CO_2}^n}{k_{j,CO_2}}\right)} \quad (A.49)$$

$$\frac{dx_{j,CO_2}}{dt} = \frac{1}{\tau_{CO_2}} \cdot [-x_{j,CO_2} + \Phi_j(Pa_{CO_2})] \quad (A.50)$$

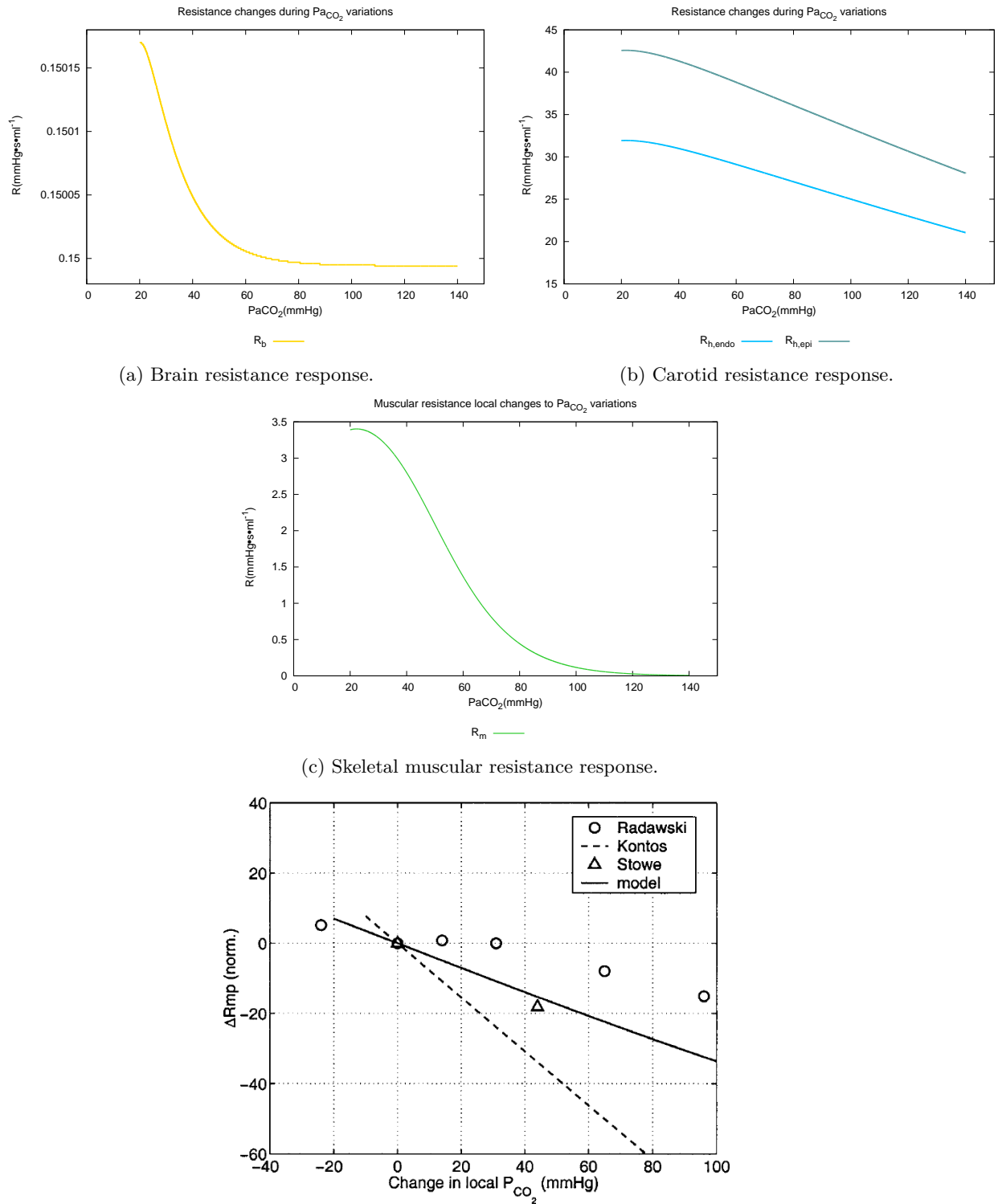
where  $x_{j,CO_2}$  ( $j = h, m$ ) is a state variable representing the effect of  $CO_2$  on coronary and muscular circulation, respectively;  $k_{j,CO_2}$  ( $j = h, m$ ) is a parameter with the dimension of pressure related to the slope of the sigmoidal function at the central point;  $\tau_{CO_2}$  is the time constant. The normal peripheral resistance ( $R_{jpn}$ ) in Eq. A.51 is a constant parameter in the coronary compartment ( $j = h$ ), because this vascular bed is not under reflex control; whereas it is not constant in skeletal muscle compartment ( $j = m$ ), because it depends on the action of sympathetic nerves.

$$R_{j,p} = R_{j,pn} \cdot \frac{1 + x_{j,CO_2}}{1 + x_{j,O_2}} \quad (A.51)$$

$R_{j,pn}$  represent venous  $O_2$  concentration and peripheral resistance in the  $j$ th compartment ( $j = b, h$ , or  $m$ ) in normal conditions (i.e., when blood flow,  $Pa_{O_2}$ , and tissue metabolism are at their basal value). According to the previous equations, a decrease in  $C_{vj,O_2n}$  below the basal value causes an increase in the variable  $x_j$  above zero, resulting in a linear increase in peripheral conductance and a decrease in peripheral resistance.

To conclude we have determined the dimensionless parameter, presented in Equation A.52 needed to regulate the coronary epicardial ( $R_{h,epi}$ ) and endocardial ( $R_{h,endo}$ ) resistances.

$$\phi_{local,j} = \frac{R_{j,p}}{R_{j,pn}} \quad (A.52)$$



(d) Percent changes of  $R_{mp}$  vs. local ( $P_{CO_2}$ ) measured by Refs. [54, 79, 98] in conditions where only the local mechanism is active. Continuous line is reference model results. The large dispersion among experimental data is remarkable. Ref. [64] (Fig.3).

Figure A.13: Local regulated by  $CO_2$  resistances changes with  $Pa_{CO_2}$  variations.

## Apéndice B

# Results

### B.1. Transient period

The differences between our cardipulmonar parameters and the ones of the reference paper [103] need to be taken into account. That is why we leave the first 100 seconds of each simulation to start and reach a stationary state, after them we make the necessary adjustments. This required modifications in the parameters have affected to the local an reflex regulation separately.

#### Adjustments during reflex regulation

The final equations in this regulation contemplates the basal value of each parameter in the absense of any regulation system, denoted by  $\theta_0$  in the corresponding equations (Eqs. A.29 or A.32 for peripheral resistances, venous unstressed volumes and cardiac elastances) and  $T_0$  (Eq. A.37 for the heart rate).

We have modified this basal value with the value of each parameter after reaching the stationary state considering our distinct cardipulmonar parameters. The equations B.1 to B.4 clarify this operation.

- a) Add an addend ( $\delta\theta$ ) to Eqs. A.29, A.32 and A.37. This allows us to modify the basal value after reaching the stationary. Before reaching it the value of this parameter is 0.

$$\theta(t) = \Delta\theta(t) + \theta_{0,U} - \delta\theta \quad (\text{B.1})$$

where  $\theta_{0,U}$  is the basal value of the parameter determined by Ursino et al. in the reference paper [103].

- b) Reach the stationary and determine the constant value of the addend.

$$\delta\theta = \theta(t)_{stationary} - \theta_0 \quad (\text{B.2})$$

where  $\theta_0$  is our basal value of the parameter.

- c) Leave the circuit run with the modifications ( $\delta\theta$ ) in each reflex effector equations as Eq. B.1 shows. The effect of this operation can be easily analysed:

$$\begin{aligned} \theta(t) &= \Delta\theta(t) + \theta_{0,U} - \delta\theta \\ \text{with } \theta_{stationary} &= \Delta\theta(t) + \theta_{0,U}, \\ \delta\theta &= \theta_{stationary} - \theta_0 \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

finally means:

$$\theta(t) = \theta_0 + \Delta\theta(t, s) \quad (\text{B.4})$$

where  $\Delta\theta(t, s)$  are the changes of the parameter over our basal value of them.

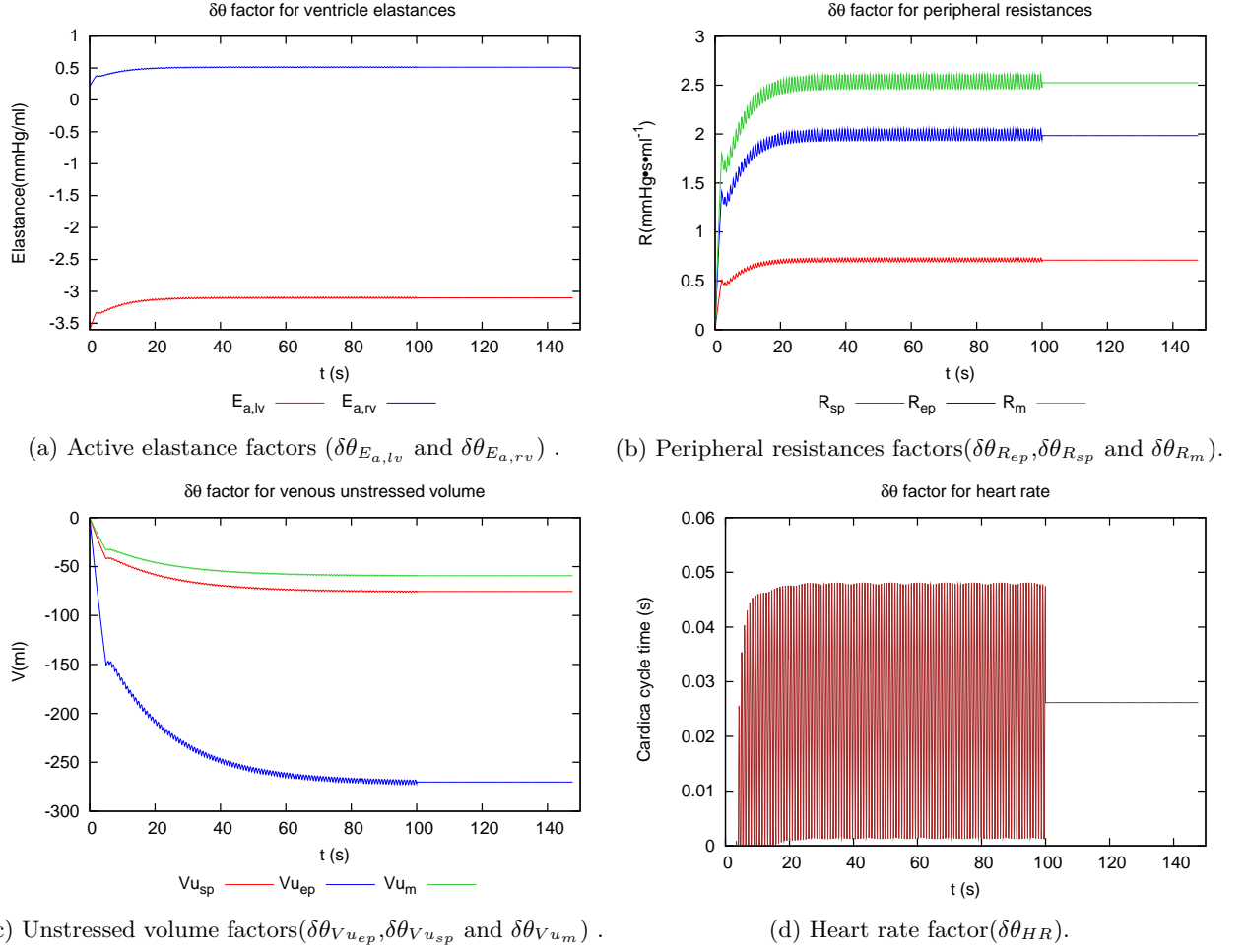


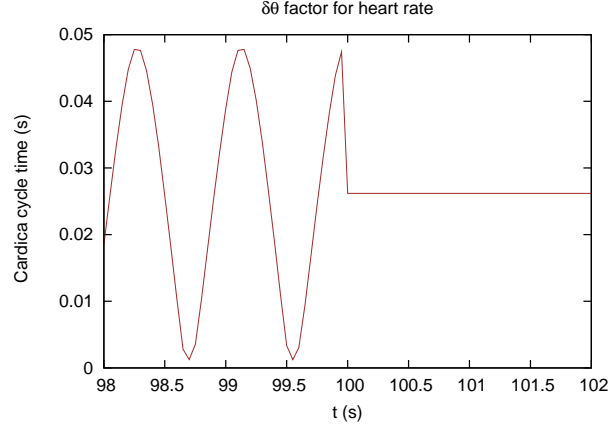
Figure B.1:  $\delta\theta$  for every reflex regulated parameter.

The time required to reach the stationary state has been experimentally determined. We have established it as the minimum time required for every  $\delta\theta$  to get a stable value. Figure B.1 presents the evolution of each  $\delta\theta$  and evidences that in 100 seconds each of them has already reached a solid value. On Figure B.1d is shown that this solid value is not constant but changing along the cardiac cycle. That is why we have obtained the medium value of this change factor ( $\delta\theta$ ) during the last cardiac cycle as it is shown in Figure B.2, where it is exposed how  $\delta\theta_{HR}$  is determined.

### Adjustments during local regulation

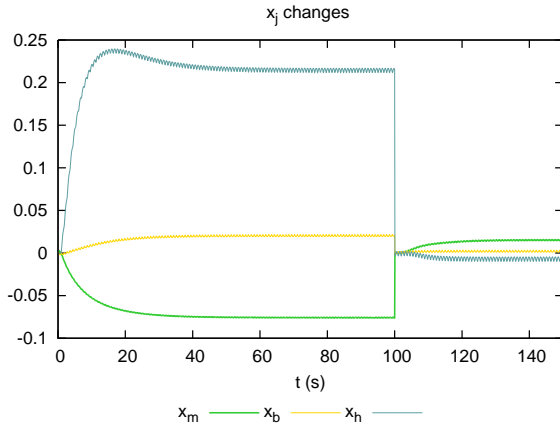
The adjustments in this regulation have pursued that in the first moment after reaching the stationary (that 100 seconds previously determined) the variables were not changed by the local regulation because that state is their basal one. This has been achieved with adaptations in two different parameters:  $C_{vj,O_2n}$  and  $x_j$ . First, we have obtained the medium value of the  $C_{vj,O_2}$  during the last cardiac cycle, as it has been done before in the reflex regulation (see Figure B.2), and set it as our constant  $C_{vj,O_2n}$ . Second, we have restarted the resistance change parameter ( $x_j$ ) in order to cancel its accumulate value acquired during the previous transitory period. Since this parameter is calculated in two instants of time, we have settled it in both instants with a 0 value (Eq. B.5). After this transitory period, this parameter reaches its new stationary value. Figure B.3b shows clearly this adjustments.

$$x_j = x_{j,0} = 0.0 \quad (B.5)$$

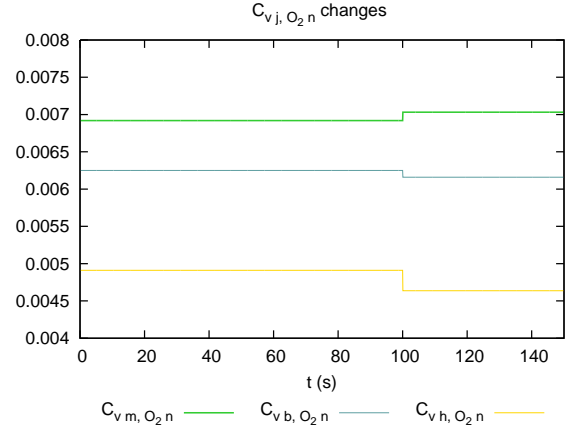


(a) Determination of  $\delta\theta_{HR}$  considering its variations during the cardiac cycle.

Figure B.2: Example of the determination of every  $\delta\theta$ .



(a)  $x_j$  changes when the stationary state is reached



(b)  $C_{vj, O_2 n}$  changes when the stationary state is reached

Figure B.3: Adjustments for local regulation.

## B.2. Baroreflex pathway

### B.2.1. Effect of pressure disturbance

The check of the baroreflex regulation system running is faced by the a gradual analysis of the circuit. Thus, in closed-loop conditions we keep activated the effectors isolated in order to have a clearer examination before we turn the whole baroreflex pathway on.

To verify the effect of the baroreflex regulation system we have introduced an artificial disturbance in the carotid sinus measurement, as the Equation [A.18](#) shows.

$$P_b = P_9 + \Delta P_b \quad (\text{B.6})$$

where  $P_b$  is the input in the baroreflex pathway as it is exhibited in Equation [A.1](#), being theoretically the carotid sinus pressure,  $P_9$  is the pressure in the decending aorta, taken as a good aproximation of the real carotid sinus pressure in the system, and  $\Delta P_b$  is the artificial disturbance introduced for the checkings in order to activate the baroreflex regulation pathway.



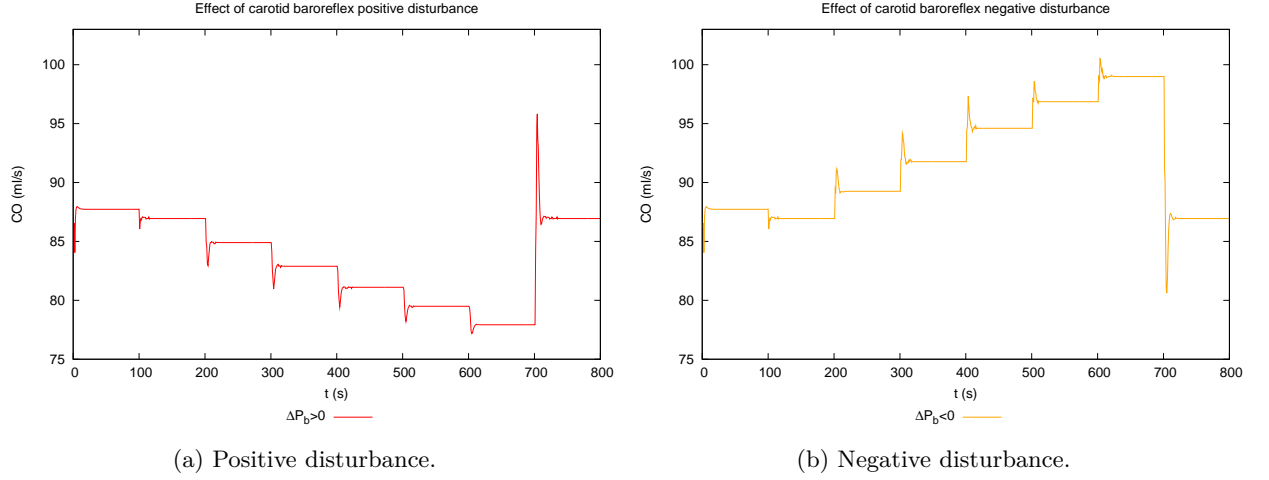


Figura B.4: Disturbance changes in cardiac output (CO).

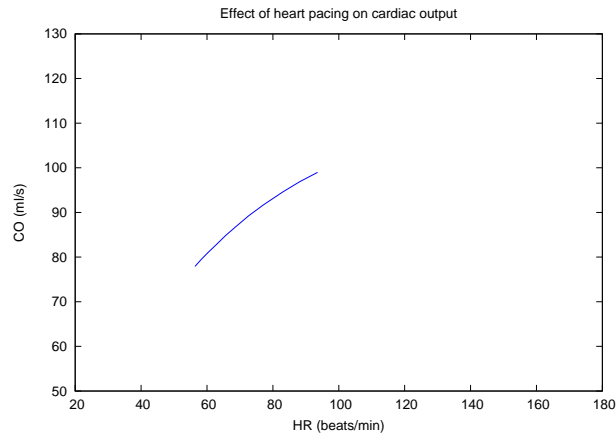
This disturbance introduced in the Equation [B.6](#) has been increased 10 mmHg every 100 seconds after reaching the stationary state along the first 200 seconds of the simulation. Allowing the first 100 seconds for the system to start and reach the stationary, and the next 100 seconds to assume the changes (see section [B.1](#)). At the last 100 seconds of simulation the disturbance has been cancelled to finally prove that the circuit returns properly to its initial stationary state.

### Heart rate changes

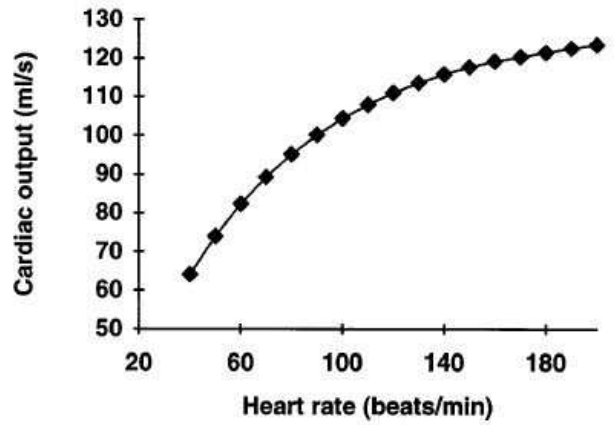
In this first comprobation the only effector activated is the one working on the heart rate. The Figure [B.4](#) shows the results over the cardiac output, which is an inversely proportional parameter to the cardiac cycle time, but it gives a more intuitive information about the changes in the circuit.

- Positive disturbances modify the cardiac output as it is shown on Figure [B.4a](#). Considering the fact that an increment in the carotid pressure needs to be assumed and countered by the body, the CO decreases as the disturbance increases. Following the track of the signals generated by this disturbance we reach the same result. When the disturbance increases, that increases the baroreflex signal too. In consequence, the efferent sympathetic signal to the heart decreases (according to Equation [A.19](#)) and the efferent vagal one increases (as it can be inferred with Equation [A.21](#)). Finally, the heart period decreases due to the effector actuation, so the cardiac output decreases. This is evidenced by the Equations [A.33](#) that put together the sympathetic and parasympathetic response of the heart period.
- Negative disturbances modify the HR and the CO just in the opposite way (Figure [B.4b](#)). When the disturbance decreases the HR increases and the CO increases, in order to help the body to reestablish the normal value of this pressure.

During this check we have also obtained the relationship between the heart rate (beats/min) and the cardiac output as it is presented in Figure [B.5a](#) which provides the verification of the circuit with the paper of reference [\[102\]](#) (Fig. [B.5b](#)). The Figure [B.5b](#) shows that cardiac output increases with heart rate at the lower heart rate levels and then levels out. At physiological frequencies, cardiac output seems to increase moderately with frequency. The failure of cardiac output to further increase at high values of heart rate is a consequence of a decline in ventricular filling, which causes a reduction in end-diastolic volume and hence also in stroke volume (SV) (Fig. [B.6](#)).

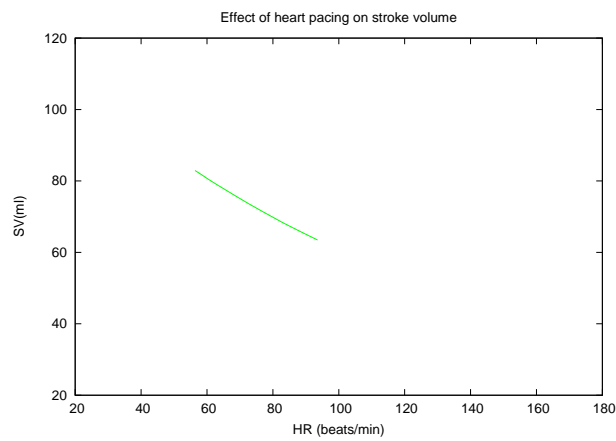


(a) Effect in our circuit.

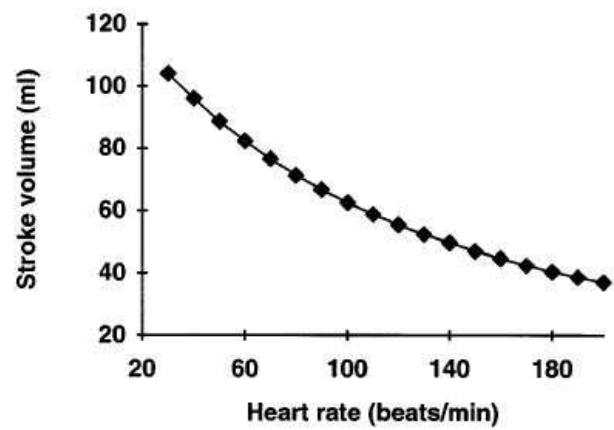


(b) Effect of heart pacing on CO.Ref. [102](Fig.6(top)).

Figure B.5: Effect of heart pacing on cardiac output.



(a) Effect in our circuit.



(b) Effect of heart pacing on SV.Ref. [102](Fig.6(middle)).

Figure B.6: Effect of heart pacing on stroke volume.

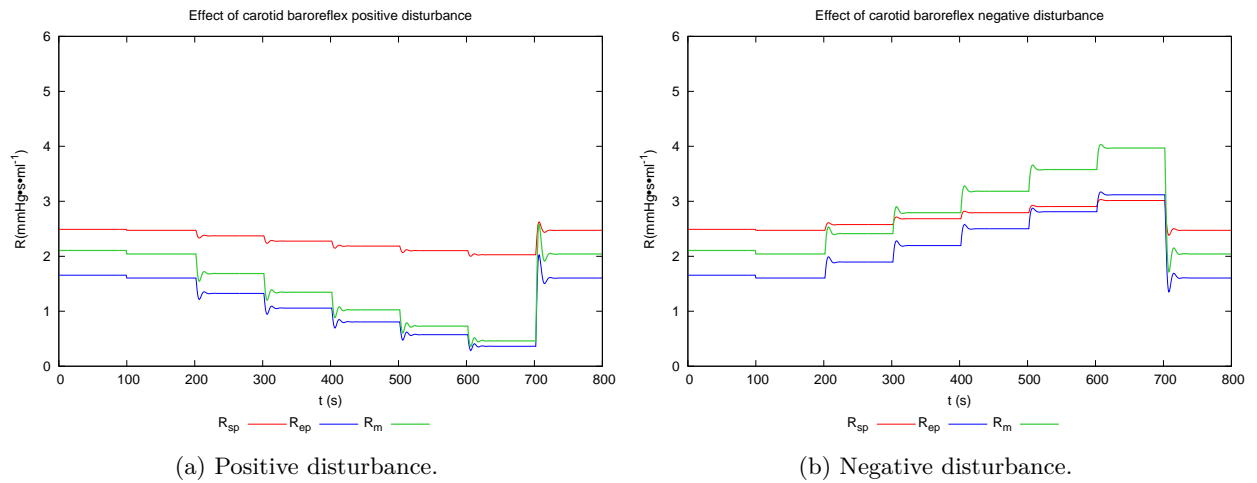


Figura B.7: Disturbance changes in systemic peripheral resistances (splanchnic, extrasplanchnic and muscular).

### Systemic resistances changes

This time the only activated effectors are the ones acting over the resistances regulated in the systemic circuit. Which actually are the ones shown in Figure B.7 splanchnic ( $R_{sp}$ ), nonautoregulated extrasplanchnic ( $R_{ep}$ ) and skeletal muscular ( $R_m$ ) peripheral resistances.

- Positive disturbances modify the resistances as it is shown on Figure B.7a. The circulation system assumes and counteracts an increment in the carotid pressure by decreasing the resistances value as the disturbance increases. When the disturbance increases, that increases the baroreflex signal too. In consequence, the efferent sympathetic signal to the peripheral vessels decreases (according to Equation A.18). Closing the loop, the systemic peripheral resistances decreases due to the effector actuation. This is represented by the Equation A.27.
- Negative disturbances modify the systemic peripheral resistances just in the opposite way (Figure B.7b). When the disturbance decreases the systemic peripheral resistances increases helping to raise the pressure in the circuit.

The difference in the evolution of each systemic resistance facing the same increments in the disturbance is due to the gain of each zone (splanchnic, extrasplanchnic and muscular). The muscular zone has a superior value of this gain, then the extrasplanchnic and the lower value belongs to the splanchnic gain, this is justified by the corresponding references [10,17].

### Systemic unstressed volumes changes

During the check of the unstressed volumes behaviours the only effectors turned on are the ones acting over them. This means that the modified parameters in this case are: splanchnic ( $Vu_{sp}$ ), nonautoregulated extrasplanchnic ( $Vu_{ep}$ ) and skeletal muscular ( $Vu_m$ ) venous unstressed volumes.

- Positive disturbances modify the unstressed volumes as it is shown on Figure B.8a. The management of the circulation system against an increment in the carotid pressure results in the increment in the unstressed volumes value as the disturbance increases too. The growth in the disturbance, rises the baroreflex signal. Then, the efferent sympathetic signal to the peripheral vessels decreases (according to Equation A.18). To close the loop, the systemic unstressed volumes increases due to the effector actuation. The sign of the gain in Equation A.27 corroborates it.

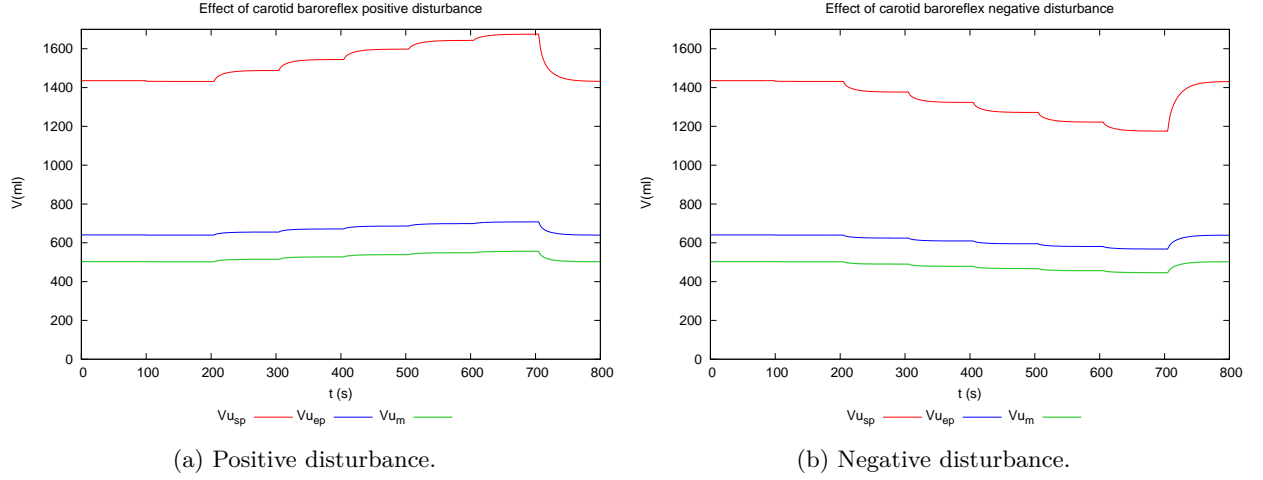


Figura B.8: Disturbance changes in systemic unstressed volumes (splanchnic, extrasplanchnic and muscular).

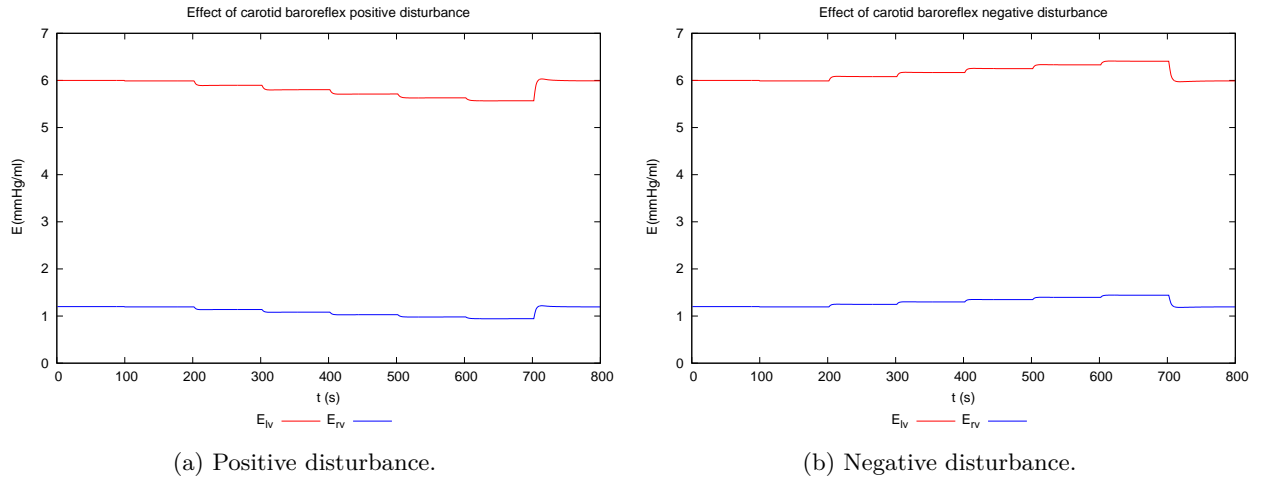


Figura B.9: Disturbance changes in ventricles elastances.

- Negative disturbances modify the systemic unstressed volumes just in the contrary way (Figure B.8b). When the disturbance decreases the the systemic unstressed volumes decreases, increasing the stressed volume to increase the pressure too.

Again, the explanation for the dissimilarity in the evolution of the parameters against the same perturbation is the different gain factors that the zones have. Taking into account the amount of control that the body has over each of them [10,29,102]. In decreasing order there are: splanchnic, extrasplanchnic and muscular gains.

### Ventricles contractility changes

To conclude the individual effectors analysis, mechanisms working on resistance (afterload), unstressed volume (preload) and heart rate are excluded. Thus, the only ones activated act on the ventricles cardiac elastances ( $E_{lv}$  and  $E_{rv}$ ).

- A positive disturbance modifies the cardiac elastances as it is shown on Figure B.9a. The value of the ventricles elastances decreases as the disturbance increases. The rise in the disturbance, makes the

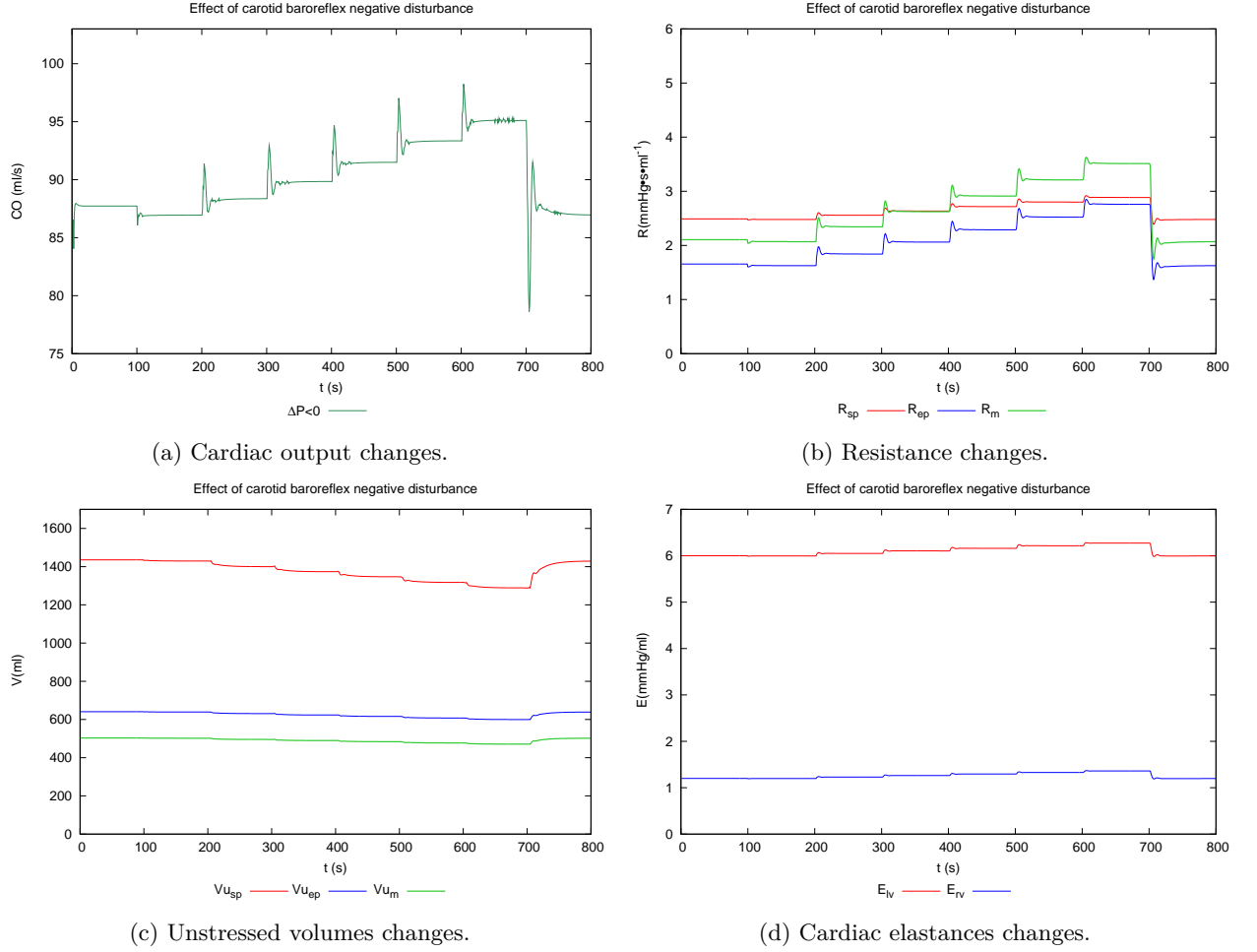


Figure B.10: Negative disturbance changes in all parameters.

baroreflex signal grow. The efferent sympathetic signal to the heart decreases (according to Equation A.19). To close the loop, the effectors reduce the ventricles elastances value. The Equation A.30 presents it.

- A negative disturbance modifies the the cardiac elastances just in the contrary way (Figure B.9b) . When the disturbance decreases the the cardiac elastances increases, in order to push the preasure into its normal value.

### All parameters changes

Gathering the previous checkings, we have turned all the effectors on. This time we have only made negative disturbances in Equation B.6. Because if the system works correctly in this case (shown in Fig.B.10), equivalently it does with positive disturbances.

The recovery of the normal value of carotid sinus pressure is adressed by all the effectors, that is why their evolution is not as severe as it was during the individual checks. However, an increase in the cardiac output, in the systemic peripheral resistances and in the cardiac elastances values at the same time as a decrease in the systemic venous unstressed volumes is the adequate response of the circuit to face a decrease in the carotid sinus pressure (negative disturbance). Hence, the baroreflex regulation is accurately defined.

### B.2.2. Accute Hemorrhage

To test model behavior in closed-loop conditions, we have simulated the effect of an acute blood volume loss ( $\leq 10\%$  of total) performed in 5 s, repeated four times leaving 100 seconds between each loss, with all mechanisms working in closed loop condition. The first 100 seconds are spent to reach the stationary and after 20 additional seconds we have started the blood extractions. The place where the extractions have taken place is the peripheral arteries (point 10 in our circuit), but it could have been any other place and its effect would have been the same. Later this blood has been reintroduced similarly as its extract,  $\leq 10\%$  of total blood volume during 5 seconds every 100 seconds until reaching the initial blood volume.

The loss of blood during an hemorrhage means a drop in the carotid sinus pressure. Thus, the body reacts as it does againts a negative disturbance of the pressure. The opposite reaction takes place when a transfusion occurs, the body counteres the raise in the volume which actually is a raise in the blood pressure.

## B.3. Entire regulation system

Here we present a few simulation results, performed to validate the model during deep hypoxia, as to its steady-state and dynamic characteristics. In the conditions simulated below, we assumed that all mechanisms are present and superimpose their action in a dynamic nonlinear way.

From now on, considering that it does not brings any necessary information, the transitory response while the stationary state is reached watched in every figure previously presented is not represented in the results anymore.

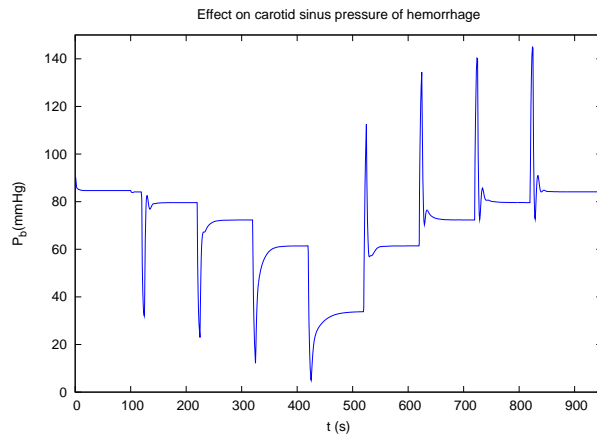
### B.3.1. Severe protracted hypoxia

Figures [B.13](#)[B.17](#) show the time patterns of SAP, heart rate, blood flow in the peripheral vascular beds with higher metabolic need (brain, skeletal muscle, and heart), and blood flow in all the remaining peripheral systemic vascular beds in response to a severe protracted hypoxia.  $Pa_{O_2}$  is decreased from 95 to 28 mmHg between 50 and 60 s, when the model is in steady-state pulsating conditions, and is maintained throughout the remaining simulation period (as it is exposed in [Fig. B.12](#)). As clearly shown, hypoxia in the model evokes the classic well-defined cardiovascular changes: mean SAP ([Fig. B.13](#)) and heart rate ([Fig. B.14](#)) increase within 1 min from the beginning of the perturbation.

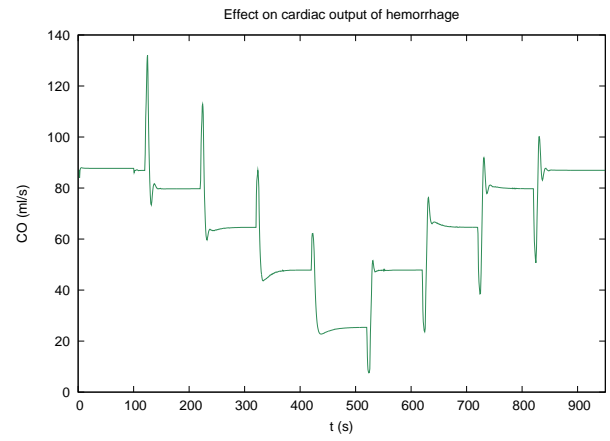
Furthermore, hypoxia causes a significant redistribution of the available blood flow: blood flow increases dramatically in the organs with higher metabolic need ([Fig. B.15b](#)), whereas it initially decreases in the remaining systemic vascular beds ([Fig. B.16b](#)), mainly as a consequence of chemoreflex vasoconstriction. As a consequence, cardiac output remains quite constant during the first 10-20 s after the perturbation. The subsequent gradual blood flow recovery in the “nonautoregulate” vascular bed is a consequence of the response of the lung inflation reflex and the CNS hypoxia, which increase heart rate and cardiac output, and of the vasodilatory action of the baroreflex and the lung inflation reflex, which reduce splanchnic and extrasplanchnic resistances.

Figures [B.15](#) and [B.16](#) clearly display the model results during severe protracted hypoxia. Figure [B.17a](#) shows that the non-autoregulated resistances change equivalently while auto-regulated resistances does it differently. The splanchnic and extrasplanchnic resistances first increase rapidly in order to decrease the flow through them, easing somehow the blood flow distribution towards the branches with higher metabolic needs (brain, heart and muscular) which decrease their value in for the same reason. The muscular resistance value changes differently because it is regulated by the local an the reflex regulation.

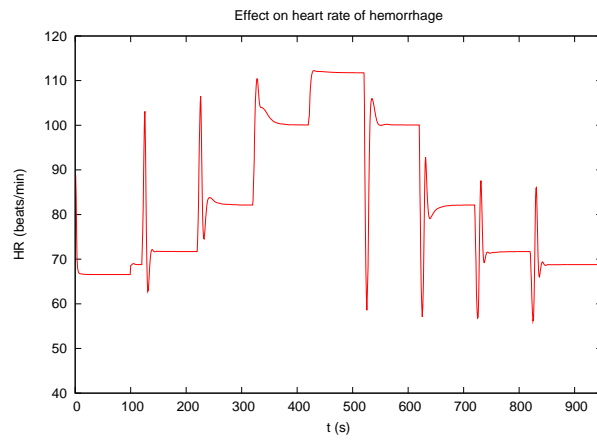
Figure [B.18](#) shows a quantitative comparison between the steady-state percent changes in the main cardiovascular quantities obtained with the reference model and the experimental results by Koehler et al. [\[50\]](#) in the dog during isocapnic hypoxia presented in the reference paper [\[103\]](#) ([Fig. 12](#)). Table [B.18a](#) presents the summary of our results. The agreement between model and in vivo data is satisfactory, apart from the dissimilarity of the resistance changes. Which come from the differences between models,



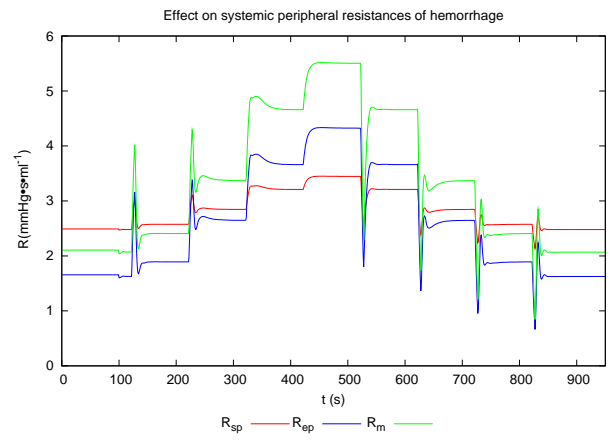
(a) Carotid sinus pressure changes.



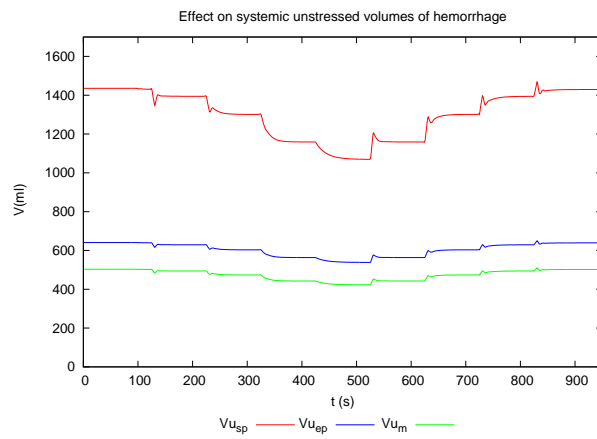
(b) Cardiac output changes.



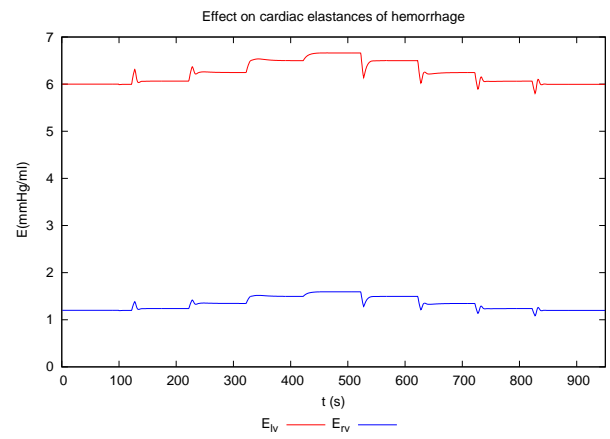
(c) Heart rate changes.



(d) Resistance changes.



(e) Unstressed volumes changes.



(f) Cardiac elastances changes.

Figure B.11: Baroreflex response to accute hemorrhage and transfusion.

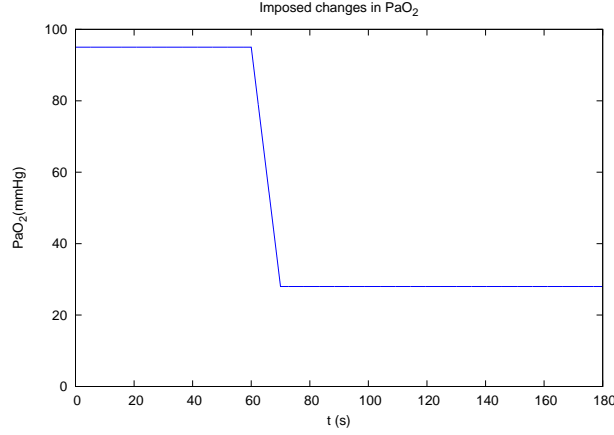
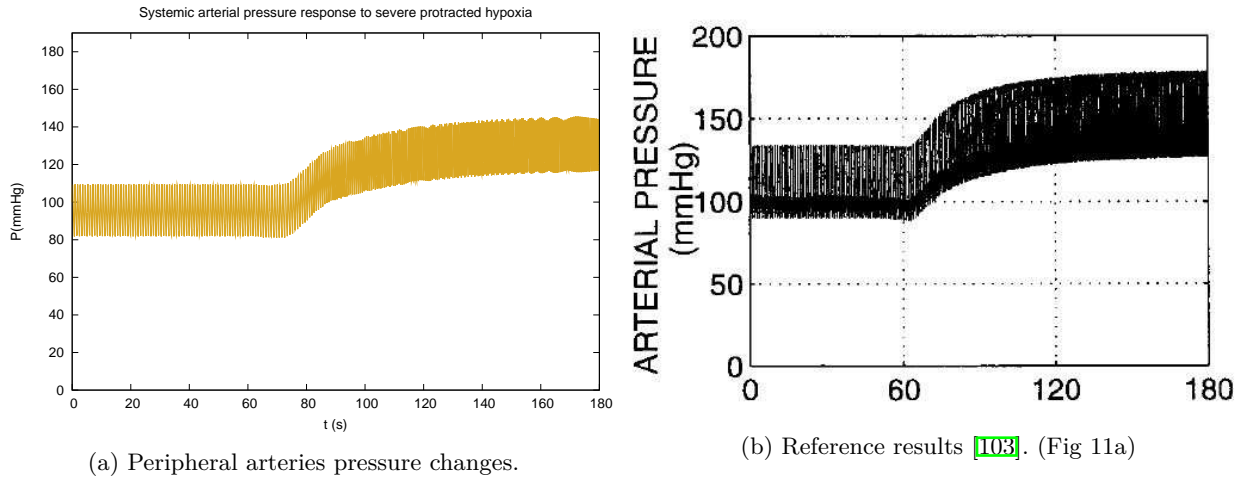
(a)  $Pa_{O_2}$  imposed changes.

Figure B.12: Partial oxygen pressure changes to simulate severe protracted hypoxia.



(a) Peripheral arteries pressure changes.

(b) Reference results [103]. (Fig 11a)

Figure B.13: Arterial pressure changes to severe protracted hypoxia .

the values of the cardipulmonar parameters that are not the same in our circuit and in the one of reference [103] and from the calculus of the TPR which in our case has been just adding every regulated systemic resistance.

### B.3.2. Transient deep arterial hypoxia

To test the model's capacity to reproduce not only steady-state values during hypoxia but also the dynamic aspects of the response, we performed a subsequent simulation in which deep hypoxia is protracted for a few seconds only, and then  $P_{O_2}$  is restored to its basal level. The aim of this simulation is to verify whether the model's response to transient chemoreceptor activation exhibits the temporal pattern noticed by Rutherford and Vatner [85]. These authors observed a biphasic response after intracarotid injection of cyanide or nicotine in dogs. The early phase occurred after  $\sim 6-7$  s and was characterized by bradycardia, a decrease in regional (iliac) blood flow, and an increase in mean SAP. The later phase occurred after  $\sim 12-13$  s and was characterized by an increase in heart rate, a relevant increase in regional (iliac) blood flow, and a return of mean SAP at the initial level. Figures B.20-B.24 shows that the model provides a quite similar biphasic response after transient chemoreceptor stimulation, with time delays close to those observed in vivo. The model ascribes the early phase to the primary action of chemorecep-



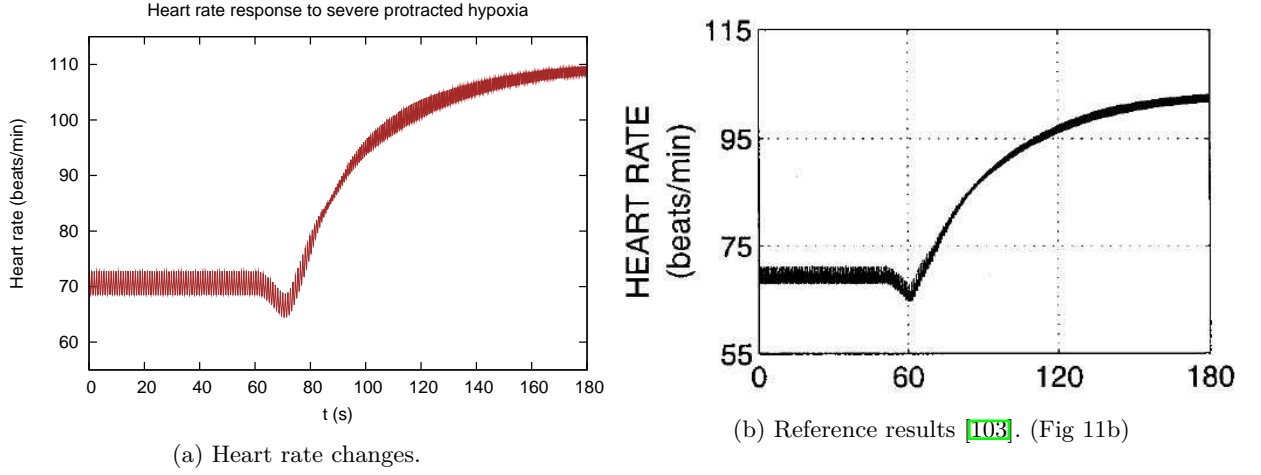


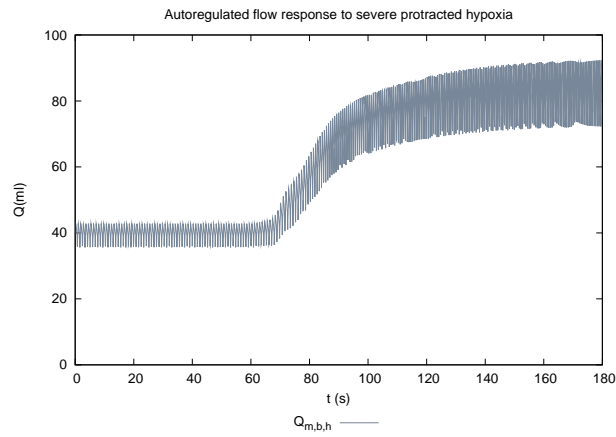
Figura B.14: Heart rate changes to severe protracted hypoxia .

tors, whereas the delayed phase is mainly attributed to secondary activation of lung stretch receptors. Figures B.20-B.24 also provide a comparison of the results obtained with the one in reference [103].

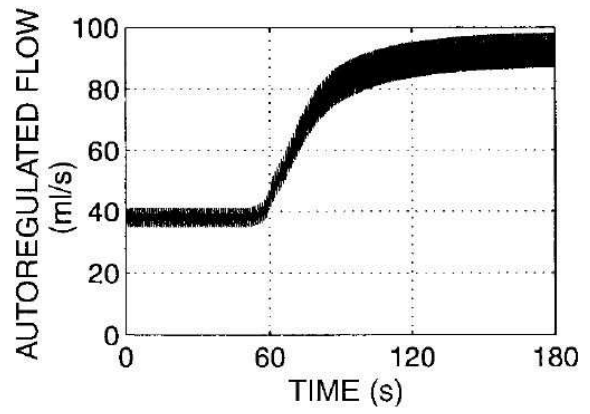
### B.3.3. Hypoxia with all mechanism intact

We have checked the system following the validations done by Ursino M. [104]. Where to attain further model validation, they simulated the cardiovascular response to different levels of hypoxia ( $Pa_{O_2}$  from 80 to 28 mmHg) in steady-state conditions with all mechanisms working normally. We have enlarge this range in order  $Pa_{O_2}$  starts the variation from our normal situation value (100 mmHg) as we present in Fig. B.25. The results are then compared with experimental data by Koehler et al. [50] in isocapnic conditions (Figs. B.26 to B.28). As clearly shown in Figs. B.26 to B.28, our model is able to predict the pattern of the main hemodynamic quantities [mean systemic arterial pressure (SAP), CO, HR, total peripheral resistance (TPR), and blood flow distribution in the auto-regulated and nonauto-regulated vascular beds] quite well in the overall range of  $Pa_{O_2}$  examined by the Ursino. Our percent changes when  $Pa_{O_2} = 28\text{mmHg}$  are collected and presented in Table B.1.

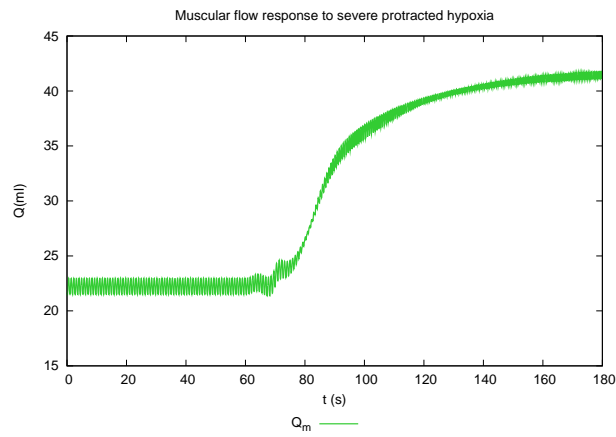
- Mean SAP and the extrasplanchnic resistance increase moderately but monotonically over the entire range of  $Pa_{O_2}$ . As it is shown in figures B.26a to B.26d.
- Coronary blood flow increases moderately during mild hypoxia but exhibits a three- or fourfold rise during deep hypoxia. (B.28c to B.28d).
- Splanchnic blood flow exhibits only a mild increase, despite the rise in arterial pressure. It is exposed in figures B.28a to B.28b.
- As a consequence of the previous behavior, total peripheral resistance exhibits a mild increase during moderate hypoxia (when the effect of reflex vasoconstriction prevails over the local vasodilatory effect of  $O_2$ ); then it decreases sharply during deep hypoxia because of maximal vasodilation of the autoregulated vascular beds. This is presented in figures B.26e to B.26f.
- HR and CO should show a moderate increase as long as  $Pa_{O_2}$  remains at  $> 40 - 50$  mmHg; then they increase significantly. (See figures B.27b and B.27d). In our circuit, we obtain that CO slightly decreases rather than moderate increases when the  $Pa_{O_2}$  starts to decrease. The HR keeps constant over that range of partial oxygen pressure. The explanation for this dissimilarity is that our cardiac elastance model is not the one used by Ursino. While he regulates the end-systolic elastance of right and left ventricle ( $E_{max,lv}$  and  $E_{max,rv}$ ) in his sinusoidal pulsating activation function presented in his paper [102], we have an elastance model integrating a sinusoidal activation function where



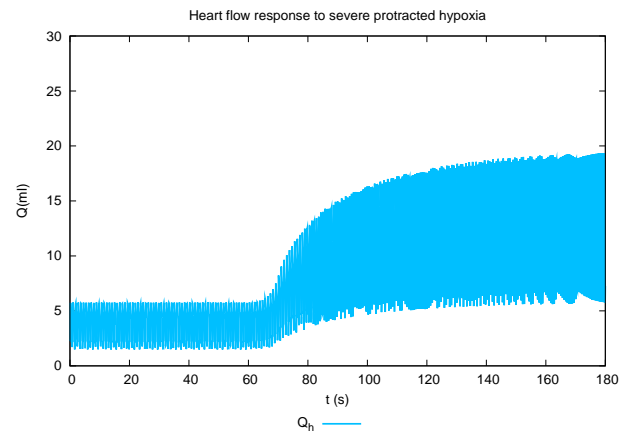
(a) Autoregulated flow change.



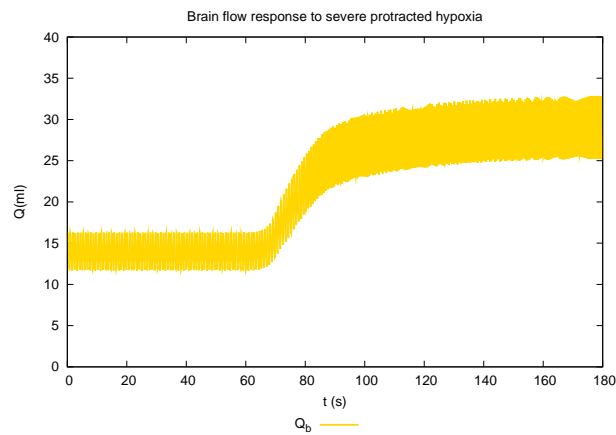
(b) Reference results [103]. (Fig 11c)



(c) Muscular flow changes.



(d) Heart flow changes.



(e) Brain flow changes.

Figure B.15: Autoregulated flow changes to severe protracted hypoxia.

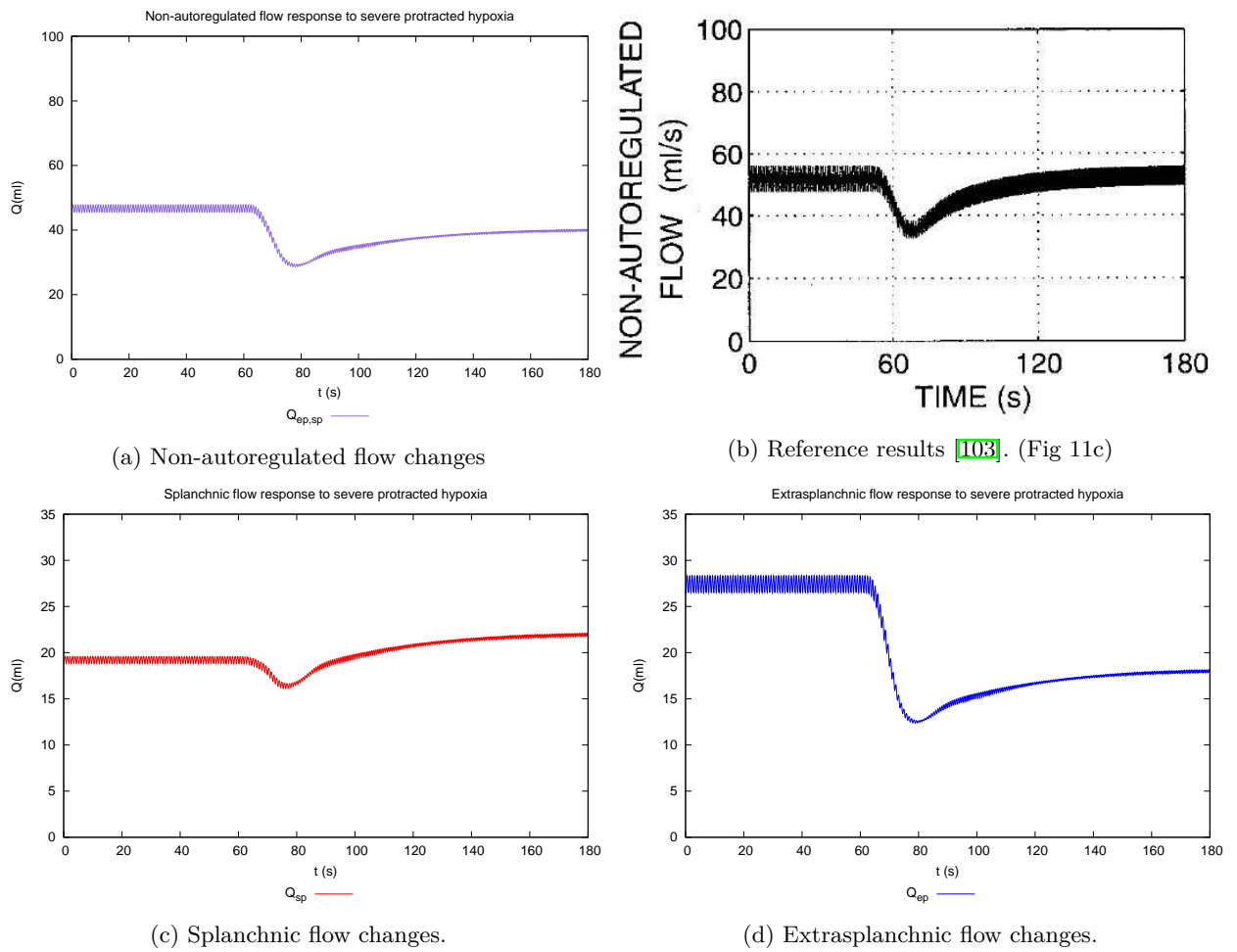
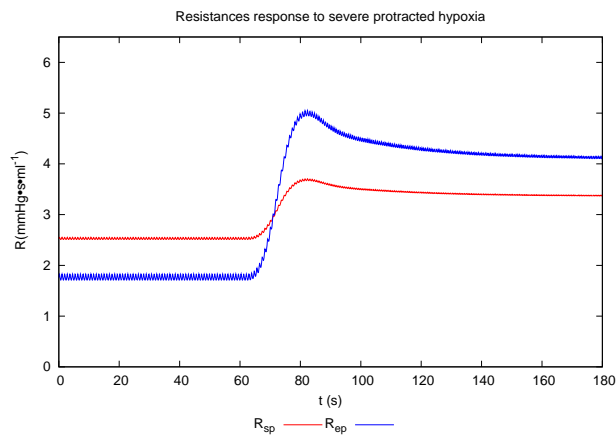
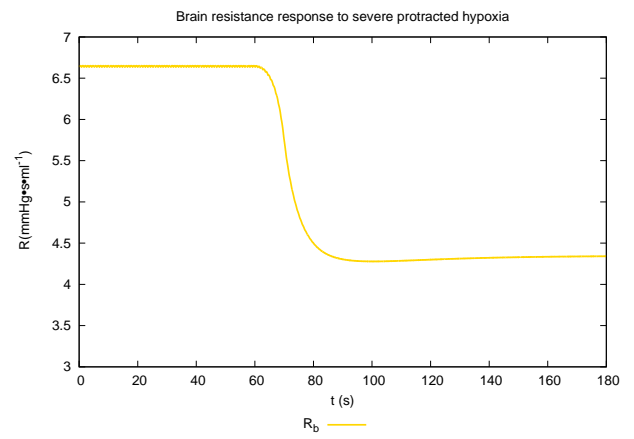


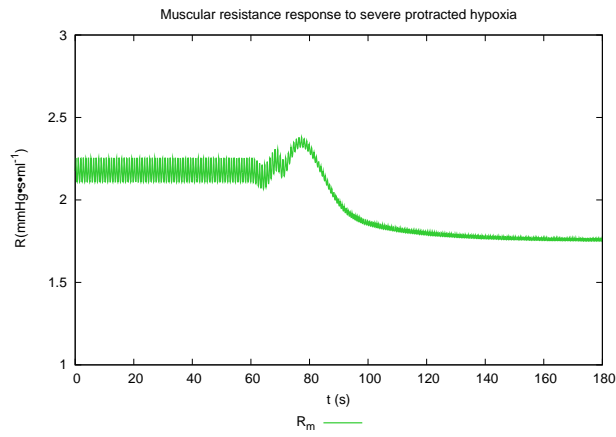
Figura B.16: Non-autoregulated flow changes to severe protracted hypoxia .



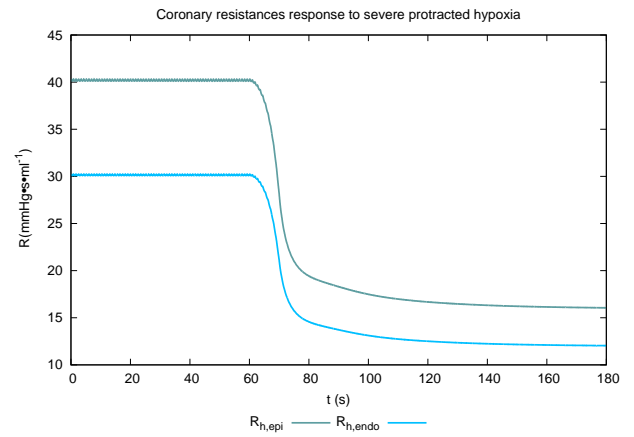
(a) Resistances changes.



(b) Carotid resistance changes.



(c) Muscular resistance changes.

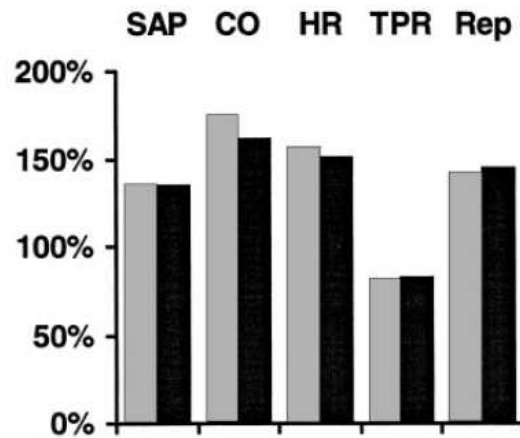


(d) Coronary epicardial and endocardial resistance changes.

Figura B.17: Peripheral resistances changes to severe protracted hypoxia.

SAP	CO	HR	TPR	Rep
137 %	145 %	160 %	50 %	199 %

(a) Model results.



(b) Normalized values of the main hemodynamic quantities [mean systemic arterial pressure (SAP), cardiac output (CO), heart rate (HR), total systemic resistance (TPR), resistance in the extrasplanchnic (e) branches (Rep)] evaluated with the model in steady-state conditions during deep hypoxia ( $Pa_{O_2} = 28$  mmHg).

Figura B.18: Reference results (solid bars) are compared with the experimental data of Koehler et al. [50] (gray bars). 100 % denotes values at  $Pa_{O_2} = 80$  mmHg. Experimental percent changes of extrasplanchnic resistance have been computed from data on renal resistance reported by Koehler et al.

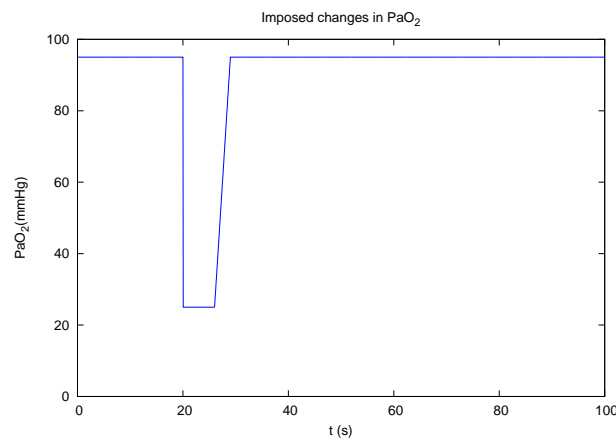
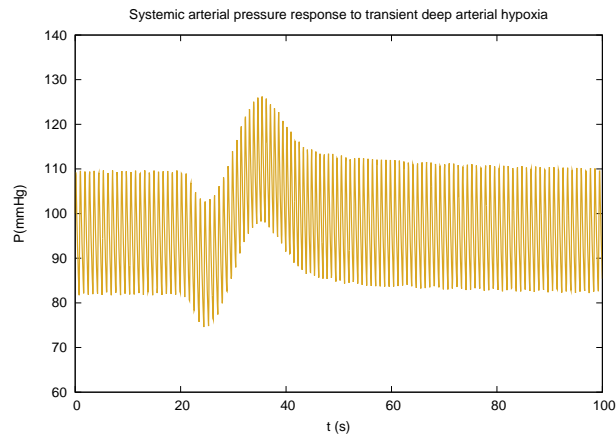
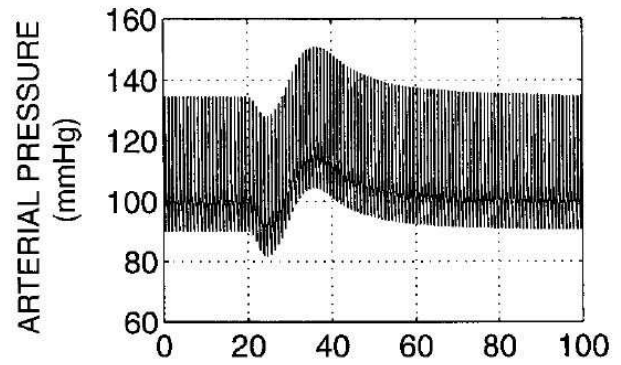
(a)  $Pa_{O_2}$  imposed changes.

Figura B.19: Partial oxygen pressure changes to simulate a transient deep arterial hypoxia.

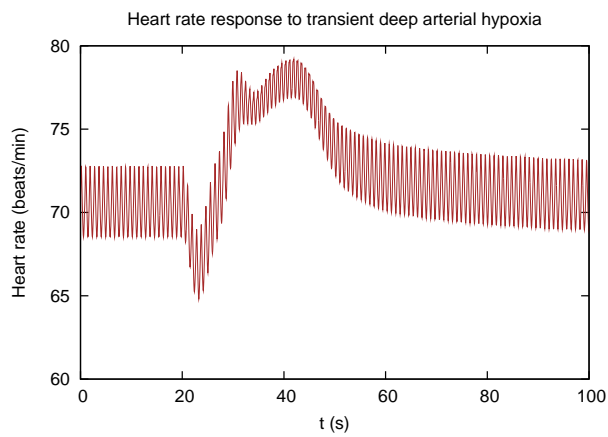


(a) Carotid sinus pressure changes.

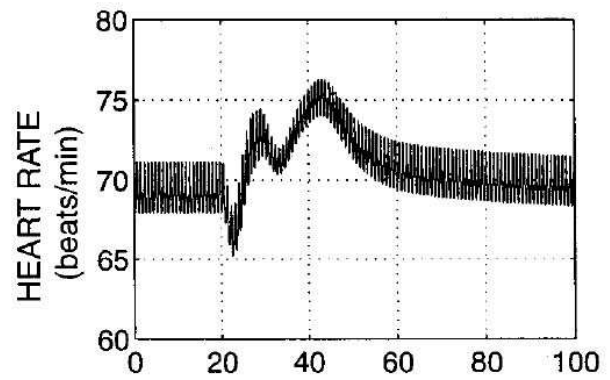


(b) Reference results [103]. (Fig 12a)

Figure B.20: Arterial pressure changes to transient deep arterial hypoxia.

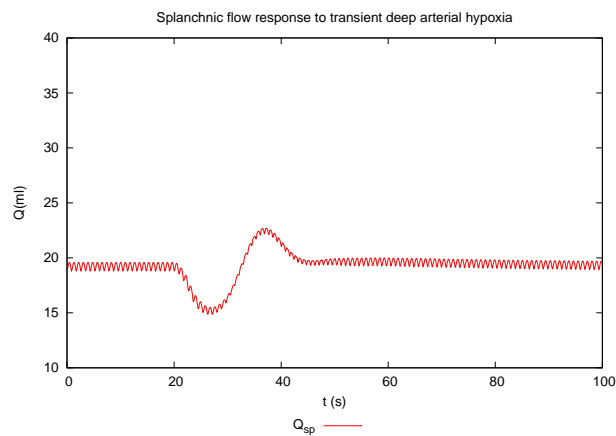


(a) Heart rate changes.

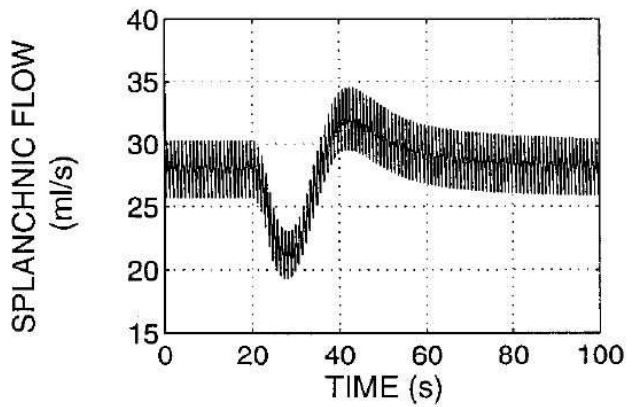


(b) Reference results [103]. (Fig 12b)

Figure B.21: Heart rate changes to transient deep arterial hypoxia.

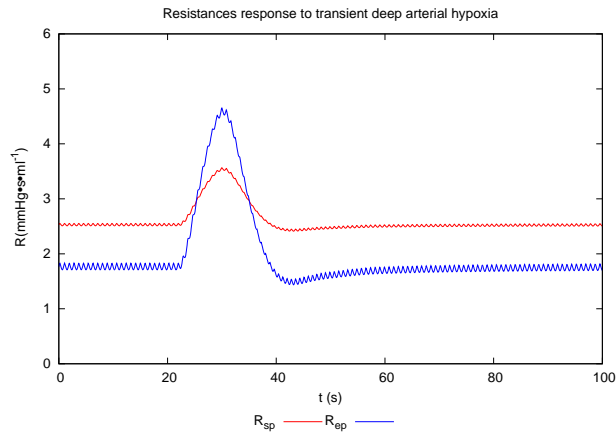


(a) Model results.

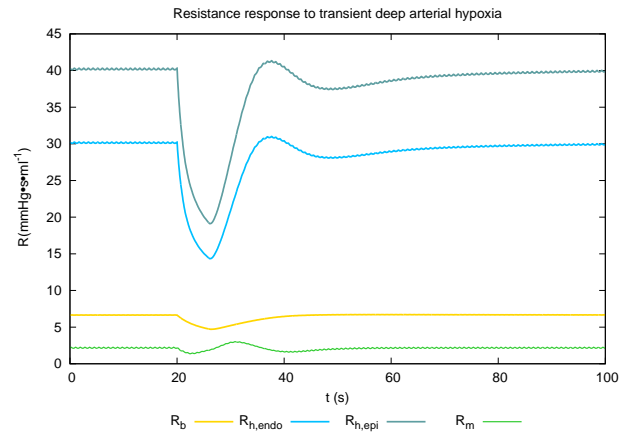


(b) Reference results [103]. (Fig 12c).

Figure B.22: Splanchnic flow changes to transient deep arterial hypoxia.

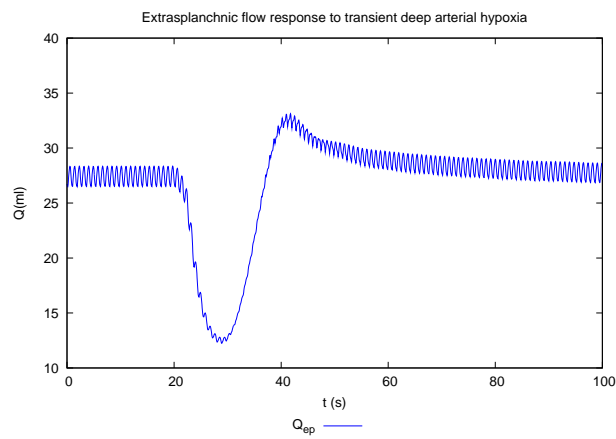


(a) Non-autoregulated dominating effect.

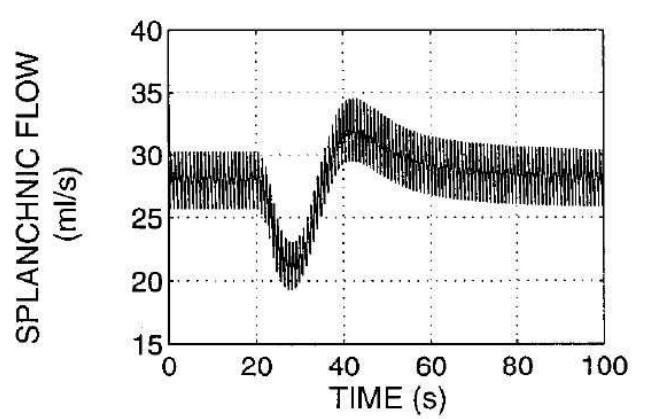


(b) Autoregulated dominating effect.

Figure B.23: Resistance changes to transient deep arterial hypoxia.



(a) Model results.

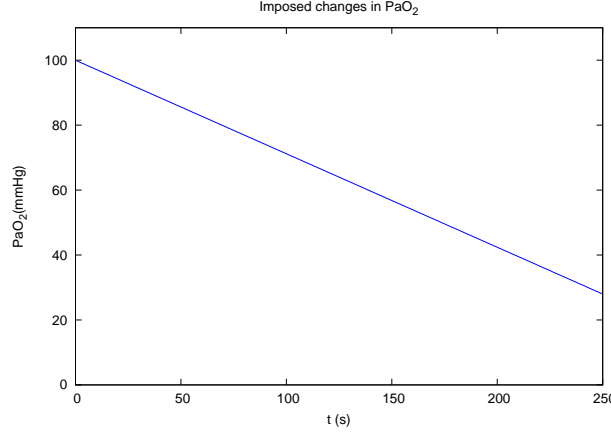


(b) Reference results [103]. (Fig 12d)

Figure B.24: Extrasplanchnic flow changes to transient deep arterial hypoxia.

Cuadro B.1: Resume of the normalized values of the main hemodynamic quantities to hipoxia with all mechanism intact(mean SAP, CO, HR, TPR and Rep) .

	SAP	CO	HR	TPR
Model results	136 %	135 %	147 %	52 %



(a)  $Pa_{O_2}$  imposed changes.

Figura B.25: Partial oxygen pressure changes to simulate a transient deep arterial hypoxia.

the regulated parameter is the active elastance ( $E_{a,lv}$  and  $E_{a,rv}$ ). The physical meaning of this parameter is that it is the one acting over the contraction force during the systole. This is why our results over the CO do not fit strictly the ones in reference. However, this is not the aim of the present work and this can be achieved calibrating the regulation weight over the cardiac active elastance in a future work when the circuit is completely developed.

There is another difference between the models shown in Figure B.26c-B.26d where the extrasplanchnic resistance changes in a more several mood. This comes from the difference between the cardiopulmonar parameters between models.

#### B.3.4. Sensitivity analysis on the role of the individual mechanisms during deep hypoxia.

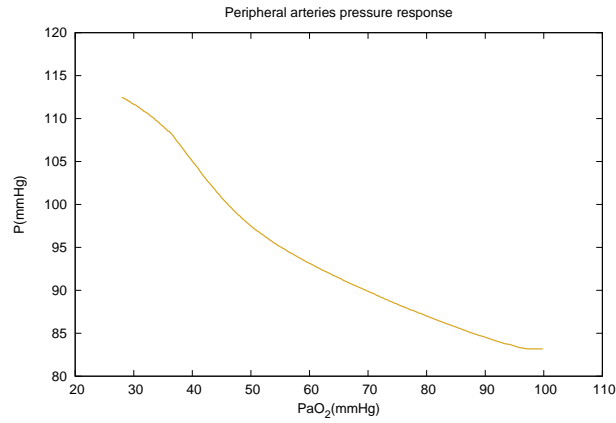
To elucidate the specific role of each reflex mechanism included in the model (i.e., chemoreceptors, baroreceptors, lung stretch receptors, and the CNS hypoxic response) we compared the model's cardiovascular adjustments to deep hypoxia (28 mmHg) when all mechanisms are intact with those obtained after the selective elimination of a single mechanism. To eliminate a single mechanism without affecting the basal normoxic equilibrium, the receptor input quantity (local  $P_{O_2}$  in the case of peripheral chemoreceptors, brain  $P_{O_2}$  in the case of CNS hypoxia, tidal volume ( $V_T$ ) in the case of lung stretch receptors, and intravascular pressure ( $P_b$ ) in the case of arterial baroreceptors) was maintained at its constant basal level, which is different from the level in the rest of the circulation.

Reference results of the sensitivity analysis are presented in table B.2, ours in table B.3 and depicted in Figs. B.29 to B.32.

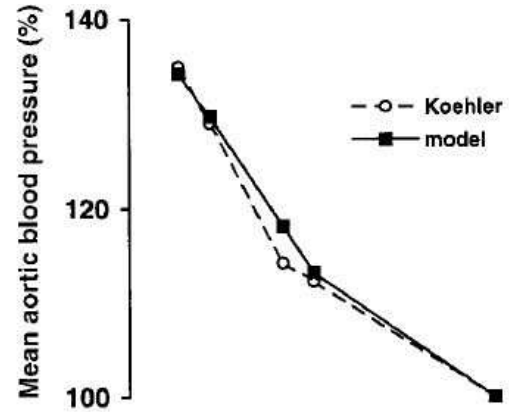
When all mechanisms are intact, the cardiovascular reference response to deep hypoxia exhibits an increase in mean SAP (+39 %), CO (+62 %), and HR (+48,9 %) and a decrease in total systemic resistance (−15 %). Our results agrees with that as it is shown in Figs. B.26 to B.28.

The previous response is significantly attenuated by selective inactivation of peripheral chemoreceptors (the latter maneuver, however, unavoidably excludes the response from lung stretch receptors as well, since tidal volume in the model remains constant in the absence of chemoreflex response). In particular,

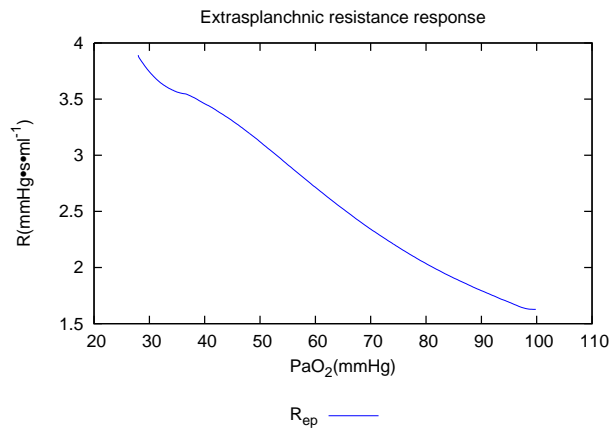




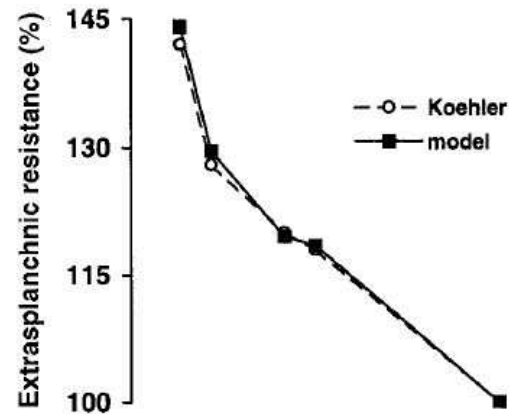
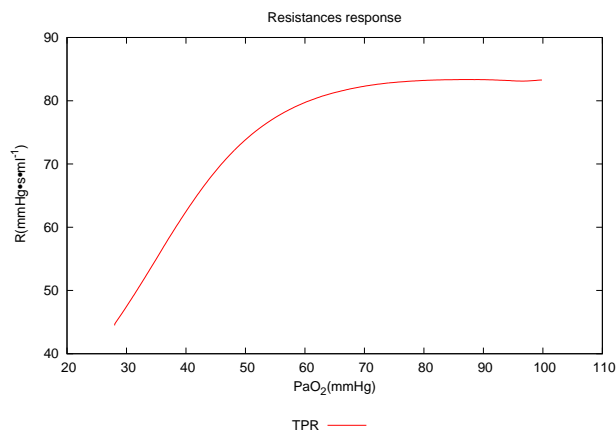
(a) Mean aortic blood pressure.



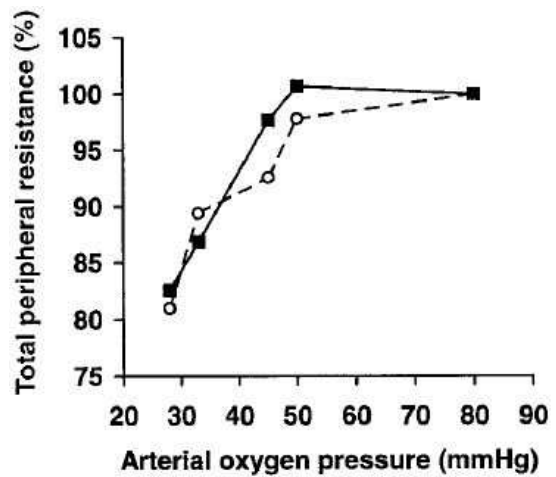
(b) Reference SAP results [103]. (Fig 1a)



(c) Extrasplanchnic resistance change.

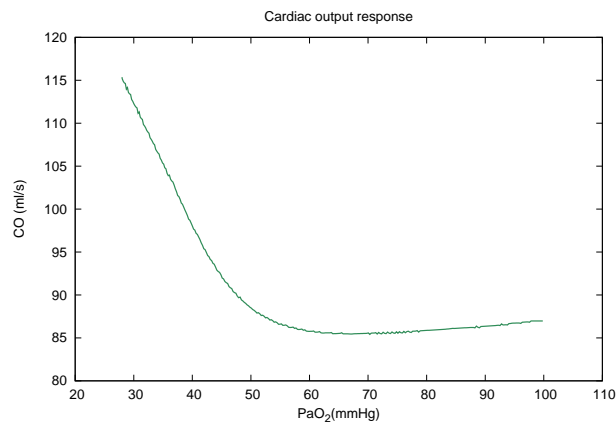
(d) Reference R<sub>ep</sub> results [104]. (Fig 2a)

(e) Total peripheral resistance change.

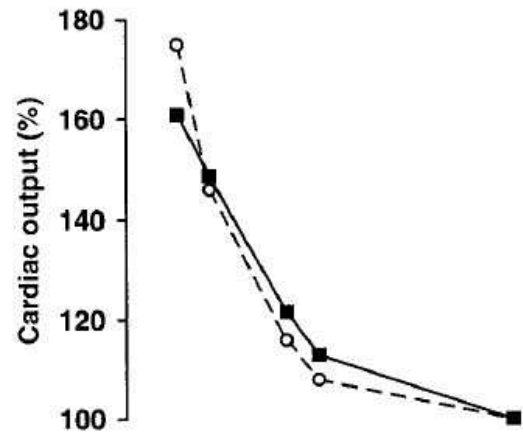


(f) Reference TPR results [104]. (Fig 1d)

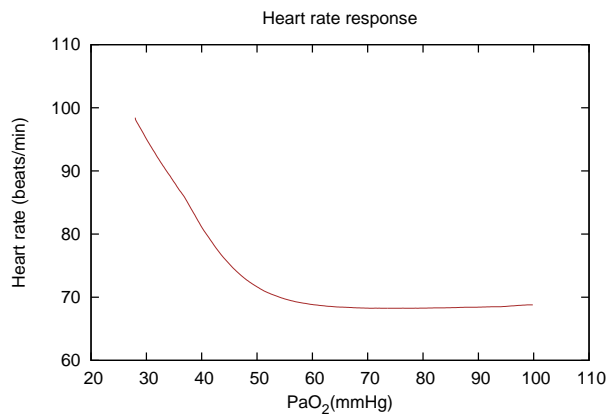
Figure B.26: SAP and resistance changes at different levels of isocapnic hypoxia.



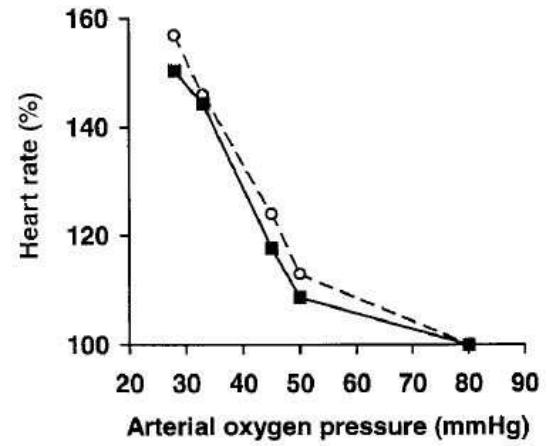
(a) Cardiac output changes.



(b) Reference CO results [104]. (Fig 1b)

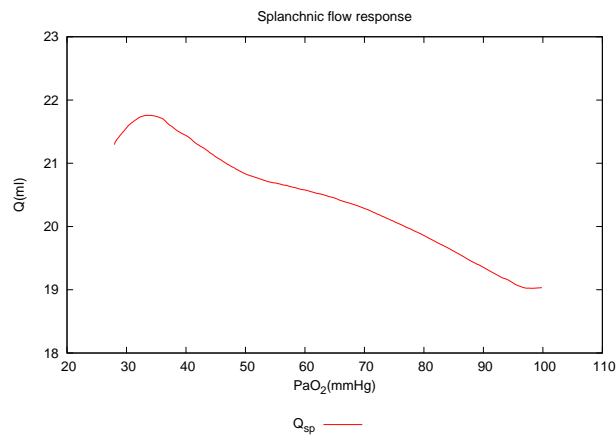


(c) Heart rate changes.

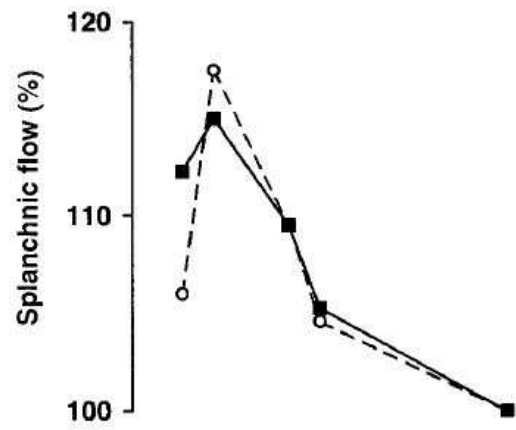
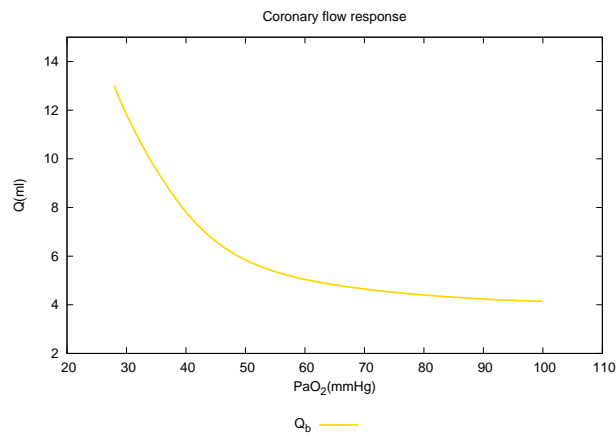


(d) Reference HR results [104]. (Fig 1c)

Figure B.27: Heart rate and cardiac output changes at different levels of isocapnic hypoxia.



(a) Splanchnic flow changes.

(b) Reference  $Q_{sp}$  results [104]. (Fig 2b)

(c) Coronary flow changes.

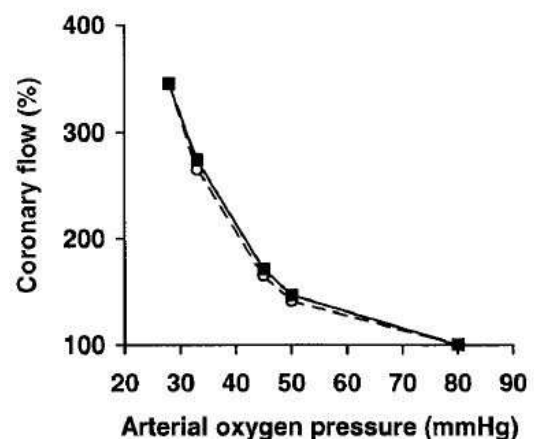
(d) Reference  $Q_b$  results [104]. (Fig 2c)

Figura B.28: Flow changes at different levels of isocapnic hypoxia.

Cuadro B.2: Sensitivity analysis on the role of the individual mechanisms during deep hypoxia. Reference results.

Circuit state	SAP	CO	HR	TPR
All mechanisms are intact	+39 %	+62 %	+48,9 %	−15 %
Inactivation of peripheral chemoreceptors	+8,7 %	+56,1 %	+58,7 %	−32,6 %
Inactivation of the lung stretch receptors	+35,3 %	+43 %	+11,4 %	−6,4 %
Inactivation CNS hypoxic response	+14,8 %	+25,3 %	+3,5 %	−10,5 %
Inactivation baroreceptors response	+105,3 %	+103 %	+111	+12,9 %

if  $P_{O_2}$  at the chemoreceptors is artificially maintained at its basal value (100 mmHg). In the reference paper the increase in HR remains comparable to the intact case (+58,7 %), whereas the decrease in total systemic resistance becomes as low as −32,6 %. As a consequence of these modifications, the increase in mean SAP is almost completely abolished (+8,7 %) and the increase in CO is scarcely affected (+56,1 %). We present our results, which are almost similar, in Fig. B.29. Although the tendency in the cardiac output presents a discrepancy, we consider our result correct. The cardiac output(CO) is the product of the stroke volume(SV) and the heart rate(HR). Considering the little increase in the HR (in our model and in the one in reference), that the total regulated unstressed volume keeps constant, while in the case with every mechanism intact it decreases (see B.29e), and that there is any reason for a decrease in the stroke volume (SV), the CO should increase instead of decrease.

Reference elimination of the lung stretch receptors alone (by maintaining constant tidal volume) causes a significant reduction in the HR response (the HR increase is only +11,4 %) but also attenuates the fall in systemic resistance (−6,4 %). As a consequence, the mean SAP increase remains almost unchanged compared with the normal case (+35,3 %), but CO exhibits a smaller increase (+43 %). These changes reduce the amount of blood flow available to the nonautoregulated vascular beds. Despite the fact that our calculus of the total peripheral resistance (TPR) are not completely accurate, our results, exhibited in figure B.30, state this same effects. The reason for it is that we have calculate the TPR as the addition of every systemic peripheral resistance instead of calculating it dividing the difference of pressure between the descending aorta and the venae cava to the medium flow through the systemic circuit. However, as we are comparing the TPR results to our basal value calculated in the same way it provides useful information anycase.

Reference elimination of the CNS hypoxic response (by maintaining  $P_{O_2}$  at the brain at its basal level) significantly attenuates the cardiac response: the increase in HR becomes as low as +3,5 %, whereas the increase in CO is reduced to only +25,3 %. As a consequence, mean SAP is only moderately increased (+14,8 %). Furthermore, it is remarkable that in this condition the total systemic resistance settles at a higher level (−10,5 %) than in the normal case because of a reduced vasodilation by baroreceptors. Our model presents the same results as it is revealed in figure B.31.

Finally, reference results of selective elimination of baroreceptors only (by maintaining arterial pressure at the receptor sites at 92 mmHg) causes a dramatic amplification of the cardiovascular response to hypoxia: HR and CO increase to +111 and +103 %, respectively, whereas the change in total systemic resistance becomes positive (+12,9 %). As a consequence, the subject experiences a significant systemic arterial hypertension (+105,3 %). We have obtained nearly the same results with our circuit, shown in figure B.32. The unique diffence is related with the TPR, but considering that there is an initial dissimilarity in the calculus of the total peripheral resistance and that our coronary resistance is divided in two paralell branches (endocardial and epicardial) which both decrease due to the local regulation we have assumed it. Moreover, we have obtained the evolution of each resistance and clarify that in this case we have a double negative addend from the coronary branches which may affect in the final sign of the TPR if the change in the resistances that are affected by the baroreflex pathway (Figs. B.33a and B.33c) do not cancell out the epicardial and endocardial adends, which actually are the same in both cases because the local regulation is activated in both situations (this is shown in fig B.33). We can thus conclude that baroreceptor activity during hypoxia plays a fundamental role in modulating the efferent sympathetic and vagal responses, thus avoiding excessive increases in HR, CO, and mean SAP.

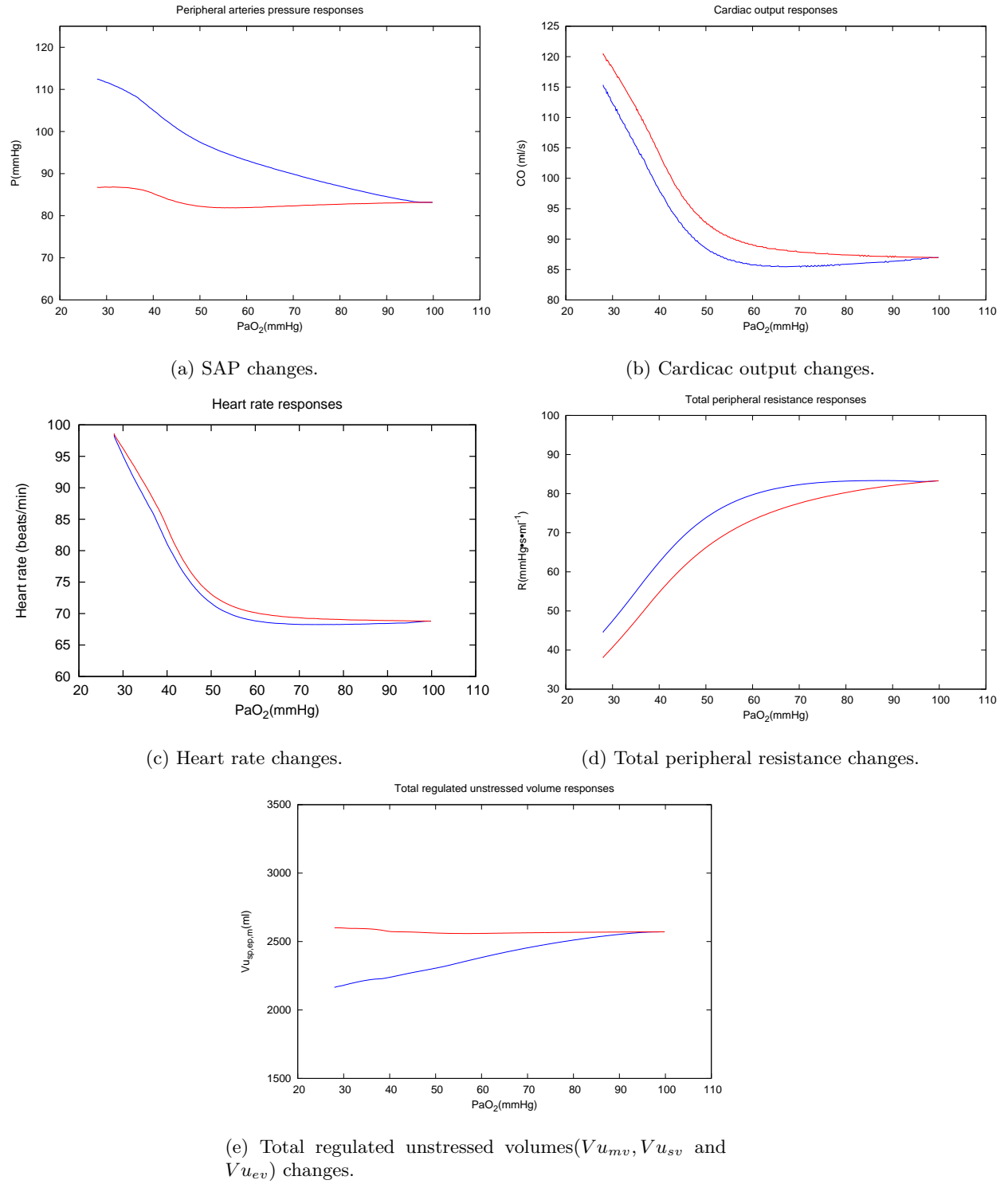
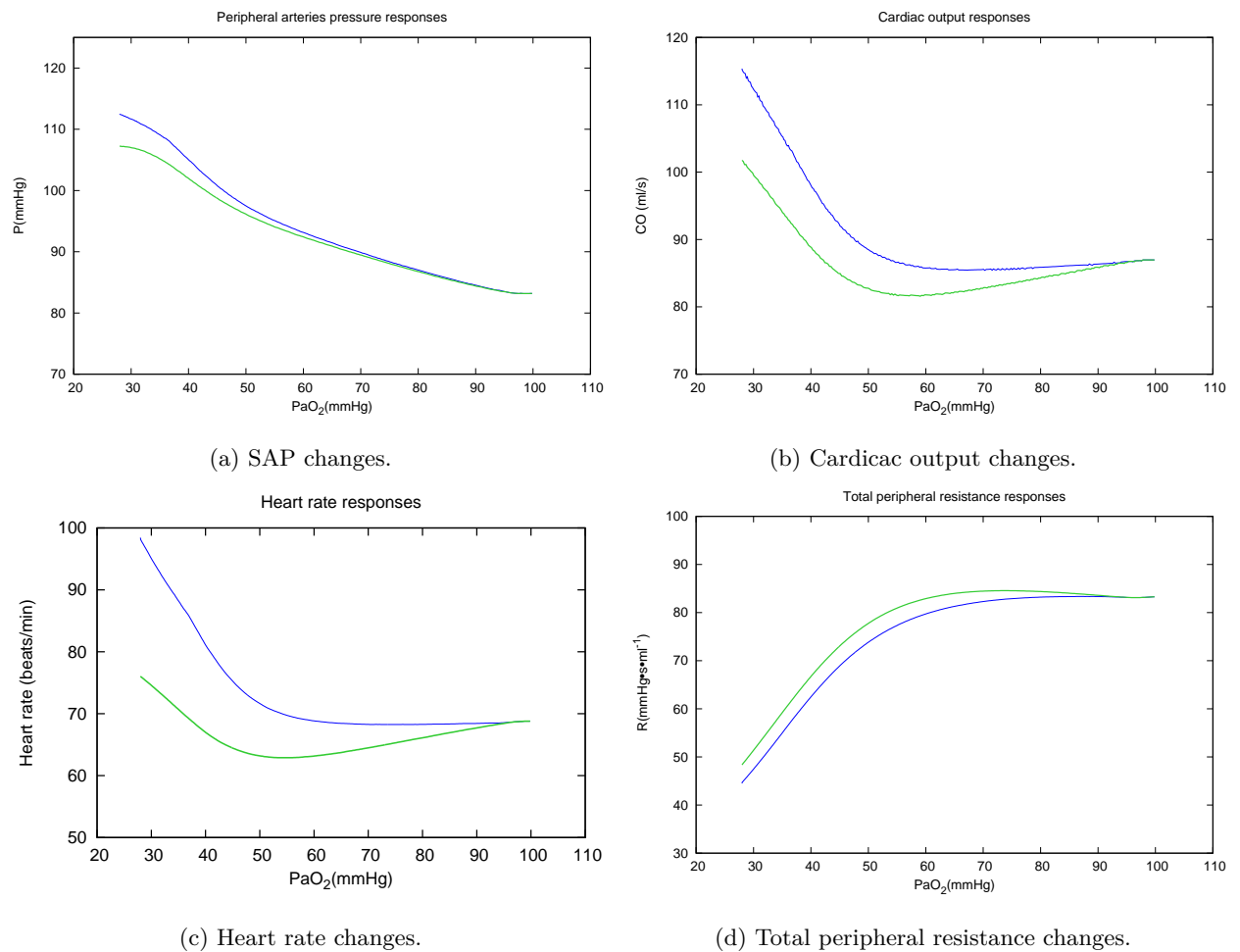


Figure B.29: Circuit response to rapid protracted decrease in arterial  $PaO_2$ . Results with all mechanism intact (—) and with peripheral chemoreceptors inactivated (—).

Cuadro B.3: Sensitivity analysis on the role of the individual mechanisms during deep hypoxia. Model results.

Circuit state	SAP	CO	HR	TPR
All mechanisms are intact	+36 %	+35 %	+47 %	-48 %
Inactivation of peripheral chemoreceptors	+4 %	+38 %	+43 %	-54 %
Inactivation of the lung stretch receptors	+28 %	+17 %	+10 %	-41 %
Inactivation CNS hypoxic response	+14 %	+5 %	+7 %	-41 %
Inactivation baroreceptors response	+59 %	+40 %	+116 %	-41 %

Figura B.30: Circuit response to rapid protracted decrease in arterial  $PaO_2$ . Results with all mechanism intact (—) and with lung stretch receptors inactivated (—).

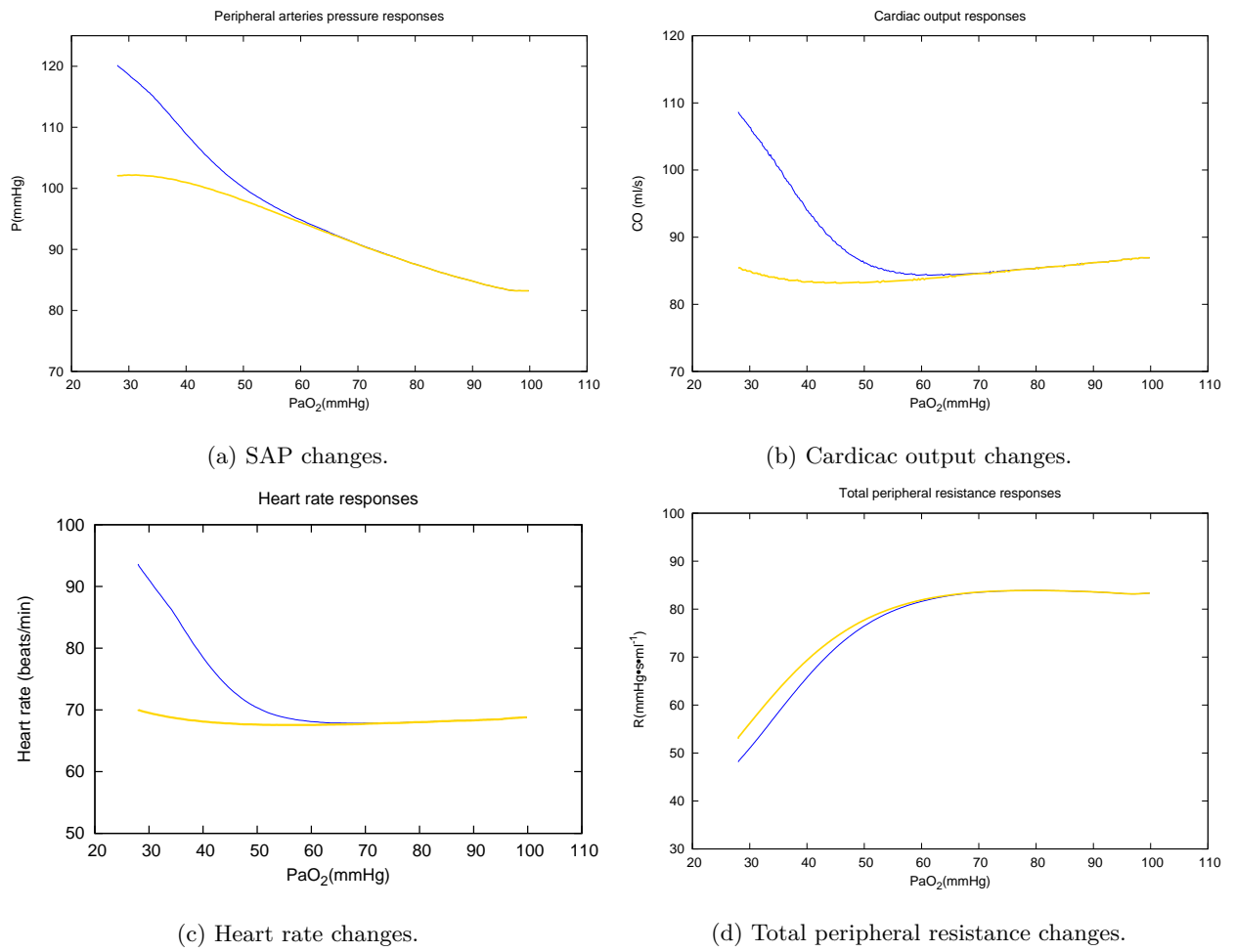


Figure B.31: Circuit response to rapid protracted decrease in arterial  $Pa_{O_2}$ . Results with all mechanism intact (—) and with CNS hypoxic response inactivated (—).

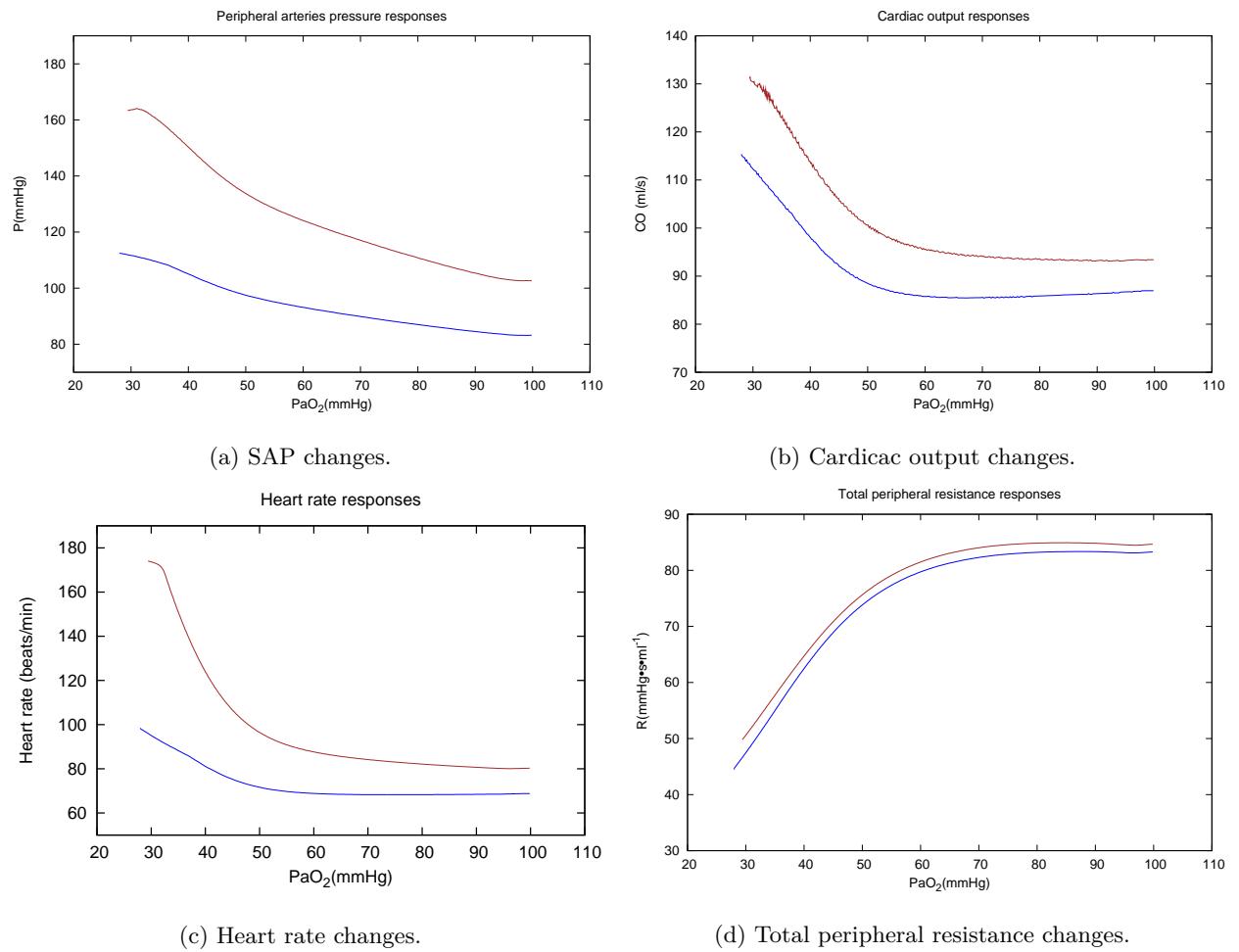
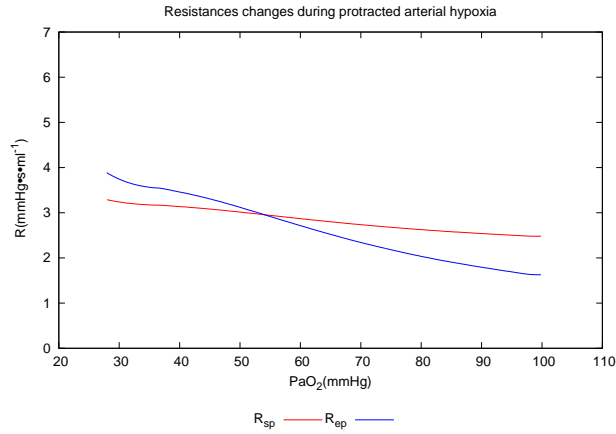
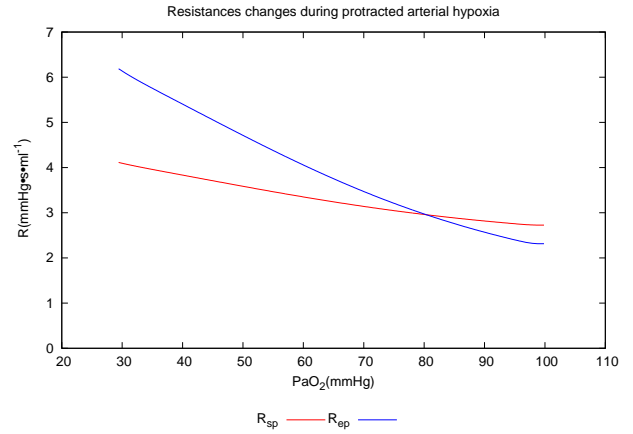


Figure B.32: Circuit response to rapid protracted decrease in arterial  $Pa_{O_2}$ . Results with all mechanism intact (—) and with baroreceptors response inactivated (—).

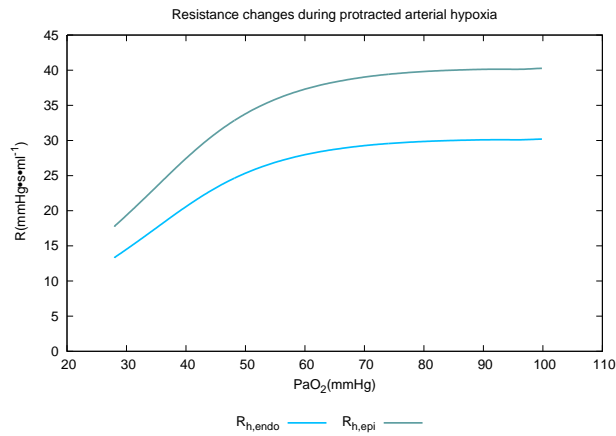




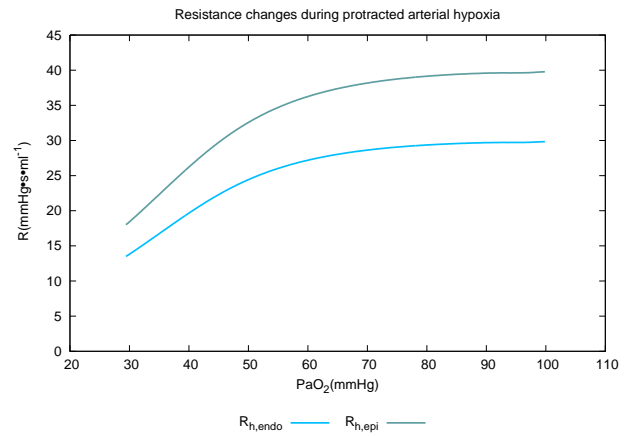
(a) Results with all mechanism intact.



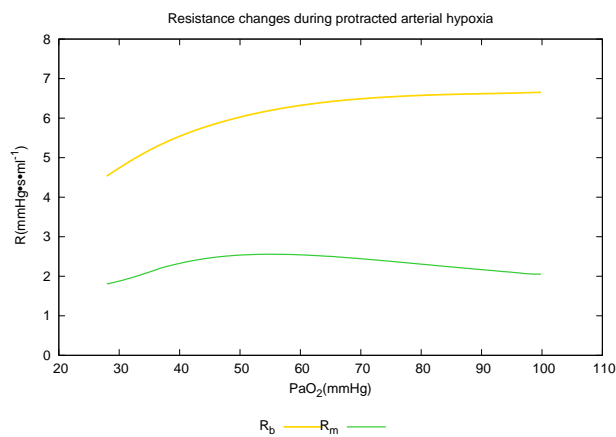
(b) Results with baroreceptors response inactivated.



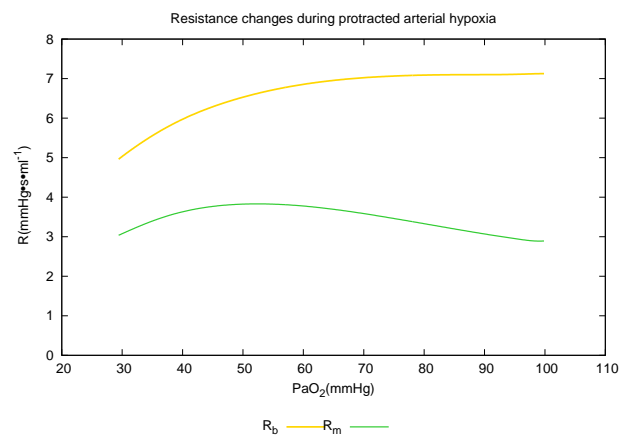
(c) Results with all mechanism intact.



(d) Results with baroreceptors response inactivated.



(e) Results with all mechanism intact.



(f) Results with baroreceptors response inactivated.

Figure B.33: Resistances response to rapid protracted decrease in arterial  $PaO_2$ . Results with all mechanism intact and with baroreceptors response inactivated.

### B.3.5. Response to deep hypoxia after sinoaortic denervation.

Some authors [57,58] observed that the hemodynamic response to deep hypoxia in awake dogs is not significantly altered by chronic sinoaortic denervation, with the only exception consisting of a reduction in the rise in SAP. In contrast, sinoaortic denervation in anesthetized animals results in a significant fall in mean SAP. To look for the model's explanation of these results, we simulated the time pattern of the cardiovascular response to deep hypoxia (28 mmHg) in three different conditions as it was done in the reference paper [104]. In the first condition, all of the mechanisms are intact.

The second condition consisted of sinoaortic denervation in awake subjects. To simulate this condition, baroreceptor and chemoreceptor responses were eliminated by maintaining baroreceptor arterial pressure and chemoreceptor  $P_{O_2}$  at their basal levels throughout the simulation. Chemoreceptor inactivation abolishes the response from lung stretch receptors as well. Hence, in this condition, the only regulatory mechanisms operating in the model are the CNS hypoxic response and the direct  $O_2$  effect on coronary, skeletal muscle, and brain circulation.

For the third condition, sinoaortic denervation with suppression of the CNS hypoxic response, we assumed that chemoreceptors and baroreceptors are inactivated, and we excluded the CNS hypoxic response by maintaining constant  $P_{O_2}$  as input to the CNS mechanism. Hence, the only active regulatory mechanism is the direct  $O_2$  effect. Suppression of the CNS hypoxic response might occur, for instance, as a consequence of anesthesia [31,82].

The time patterns of SAP, blood flow in the autoregulated vascular beds (brain, heart, and skeletal muscle), and blood flow in all the remaining systemic vascular beds are shown in Figs. B.35 to B.37 in the three conditions described above.

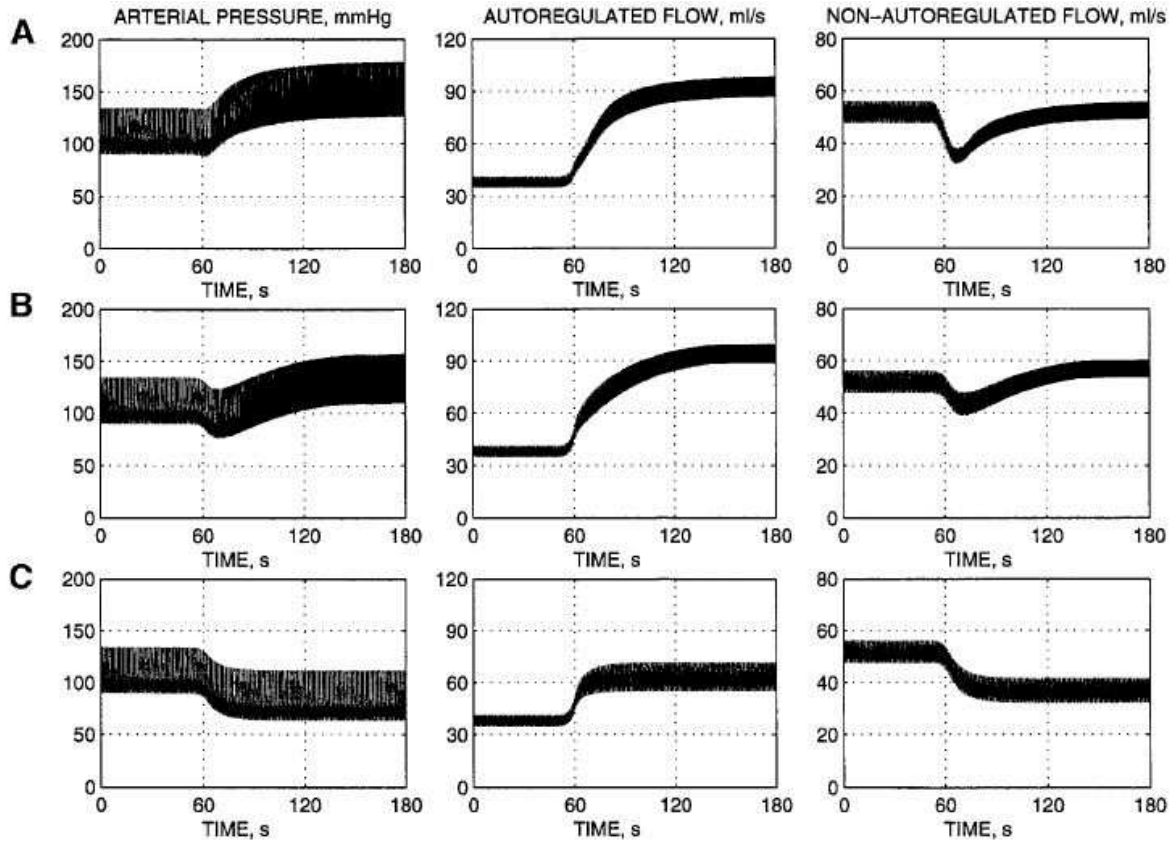
Reference results are clearly shown in Fig. B.34, sinoaortic denervation causes a moderate attenuation of the arterial pressure response to hypoxia in awake subjects (Fig. B.34B) compared with the normal case (Fig. B.34A). Blood flow in the autoregulated vascular beds shows the same increase (300 % of baseline), whereas blood flow in the nonautoregulated vascular bed rises because of the absence of chemoreflex vasoconstriction in peripheral vessels. As a consequence of the previous pattern, CO changes are quite similar in the normal and sinoaortic-denervated subjects. In contrast, sinoaortic denervation with impairment of the CNS hypoxic response (Fig. B.34C) results in a significant decrease in SAP during hypoxia, a smaller increase in blood flow in the autoregulated vascular beds (+200 %), and a drastic reduction in blood flow in the nonautoregulated vascular beds. As a consequence, total CO does not increase, despite the hypoxic stimulus. We have obtained nearly the same results and presented it on figures B.35 to B.37.

The previous results are in rather good agreement with those reported by Krasney and Koehler [58] in the dog. A comparison between reference results and the experimental results is presented in Fig. B.39b, with reference to sinoaortic denervation in the awake subject (Fig. B.34B). As clearly shown in Fig. B.39b, SAP is maintained during hypoxia, despite a significant reduction in total peripheral resistance, as a result of the significant increase in CO. The latter is a consequence of the increase in HR and cardiac contractility induced by sympathetic activation secondary to CNS hypoxia. Our model obtains the same results presented in Fig. B.39. Table B.39a summarizes the results of our model and evidences the similarity with the reference ones.

### B.3.6. Response to deep hypoxia in anesthetized subjects with controlled ventilation.

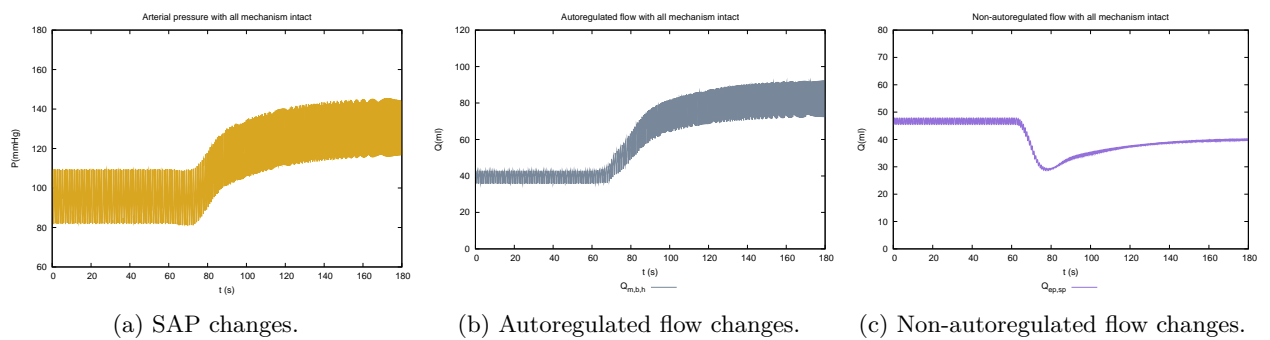
#### Ventilation artificially constant

Various experimental works in previous years analyzed the cardiovascular response to isocapnic hypoxia in anesthetized subjects in whom ventilation is artificially kept constant. To simulate these conditions with our model, we eliminated the contribution of lung stretch receptors by setting tidal volume to its constant basal value throughout the simulation after reaching the stationary state; moreover, we assumed that anesthesia reduces the strength of the CNS hypoxic response. Setting the strength of the CNS hypoxic response reduced to one-third of normal value in its contribution in the efferent neural pathways, in Eqs. A.18 and A.19.



(a) Reference results [104](Fig 4a).

Figure B.34: Circuit in basal conditions (all mechanism intact).



(a) SAP changes.

(b) Autoregulated flow changes.

(c) Non-autoregulated flow changes.

Figure B.35: Circuit response to a rapid protracted decrease in arterial  $Pa_{O_2}$  with all mechanism intact .

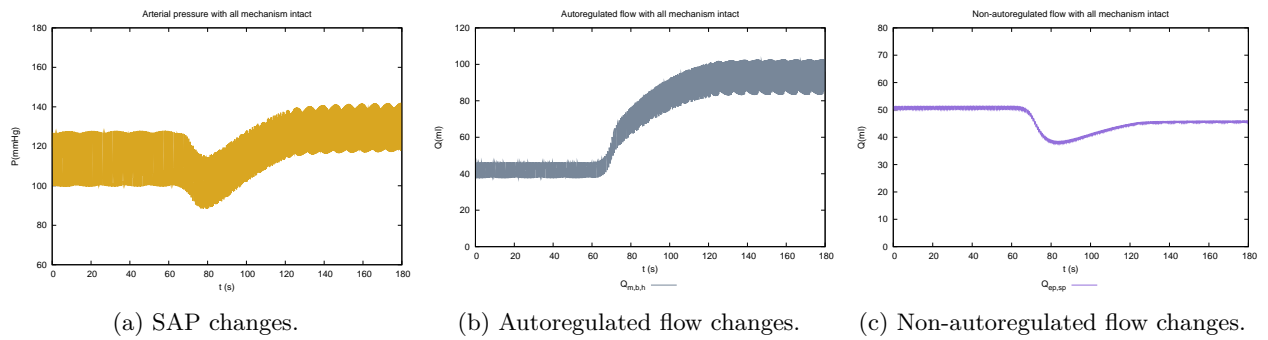


Figure B.36: Circuit response to a rapid protracted decrease in arterial  $Pa_{O_2}$  after inactivation of chemoreceptors and baroreceptors (i.e., simulating chronic sinoaortic denervation in awake subjects).

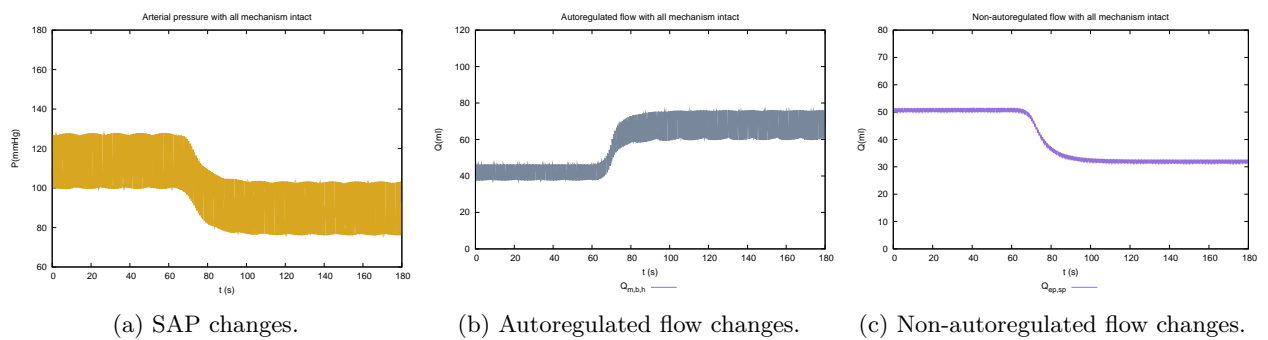
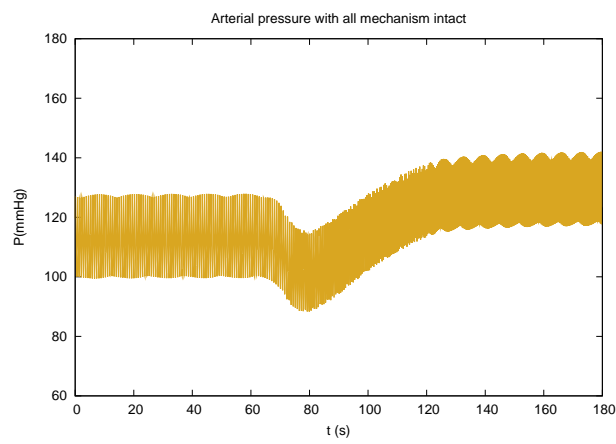
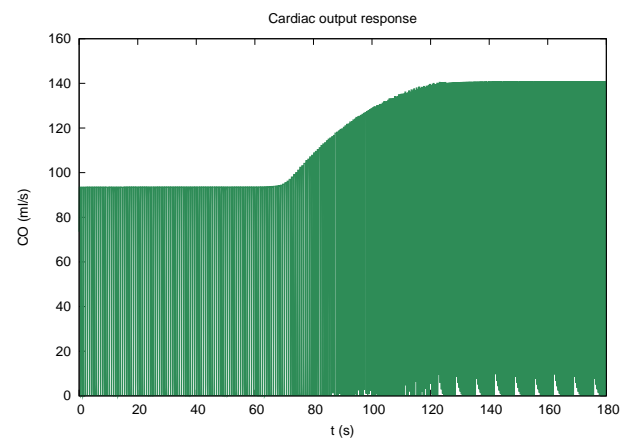


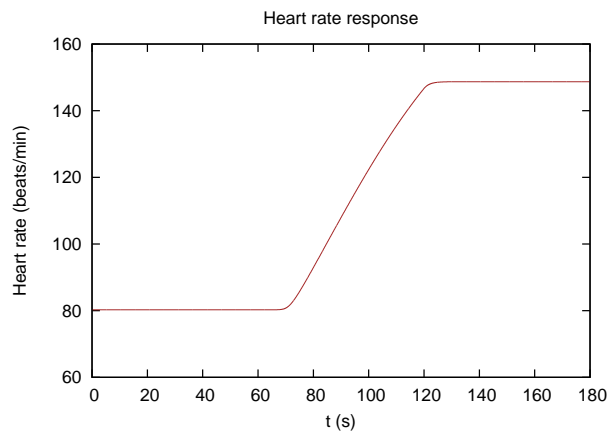
Figure B.37: Circuit response to a rapid protracted decrease in arterial  $Pa_{O_2}$  after elimination of the CNS hypoxic response as well (i.e., the only active mechanism is the direct  $O_2$  effect on coronary, skeletal muscle, and brain vessels; this condition simulates chronic sinoaortic denervation in anesthetized subjects).



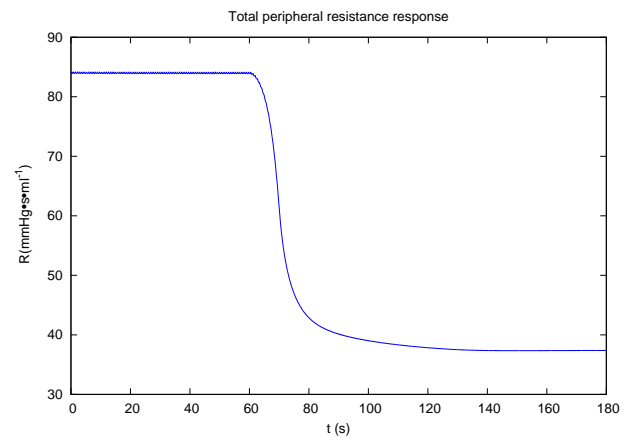
(a) SAP changes in our circuit.



(b) CO changes in our circuit.



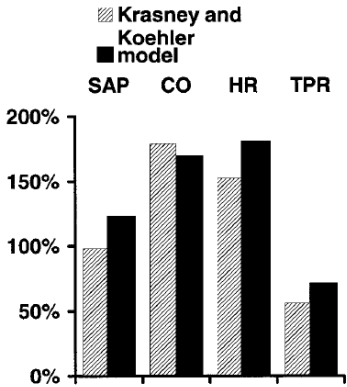
(c) HR changes in our circuit.



(d) TPR changes in our circuit.

SAP	CO	HR	TPR
114 %	150 %	185 %	44 %

(a) Model results.



(b) Reference results [104] compared with those measured by Krasney and Koehler [58] in analogous conditions. The 100 % value represents the value of the corresponding quantity during normoxia.

Figura B.39: Comparison between the values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, HR, and TPR) evaluated with the model in the steady-state condition after deep hypoxia (28 mmHg) simulating awake subjects after chronic sinoaortic denervation (i.e., the same case as in Fig. B.36).Reference diagram [104](Fig 5).

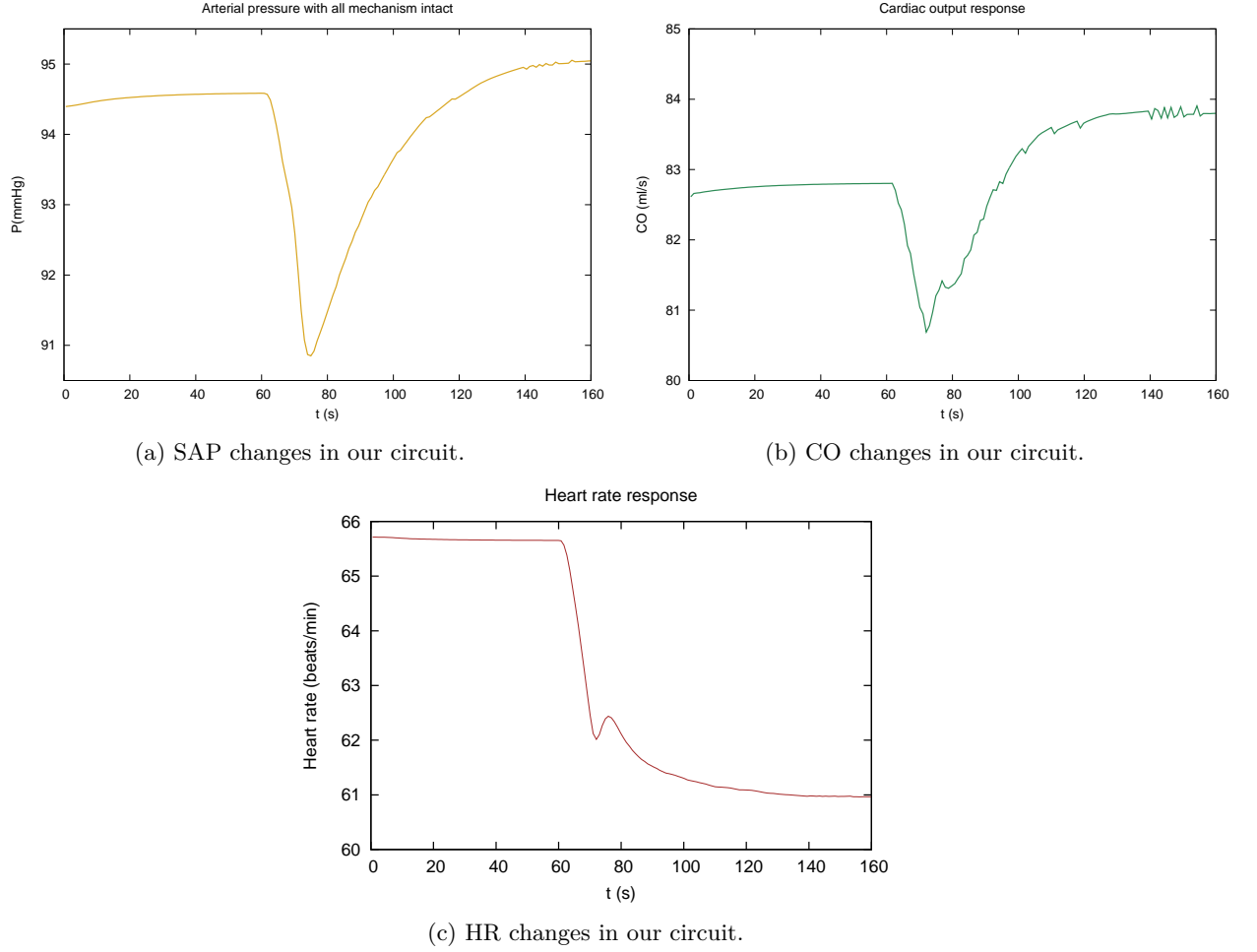


Figure B.40: Values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, and HR) evaluated with the model in the steady-state condition after deep hypoxia (28 mmHg) in an anesthetized subject (strength of the CNS hypoxic response reduced to one-third of normal) with controlled ventilation (tidal volume artificially maintained at its basal level).

Figure B.41 shows the reference normalized values of SAP, CO, and HR and table B.4 presents our results simulated in steady-state conditions during deep hypoxia (28 mmHg) in conditions of constant tidal volume and with the assumption that the gain of the CNS hypoxic response is reduced as it has been previously defined. Of course, the latter assumption is only hypothetical, although it has some experimental support [31, 82]. However, anesthesia might have other effects, not considered here, on the cardiovascular regulatory response.

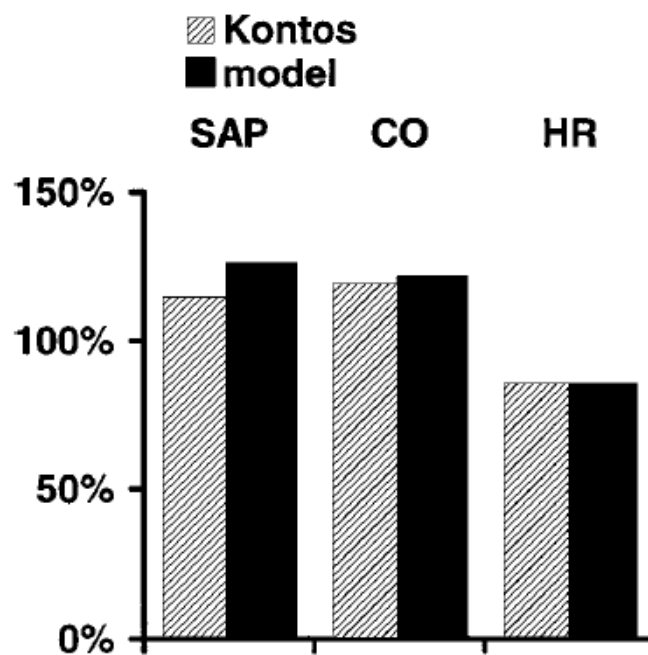
In Fig. B.41 reference results are compared with values measured by Kontos et al. [53] in anesthetized and artificially ventilated dogs. As a consequence of elimination of lung stretch receptors and the drastic reduction in the CNS hypoxic response, HR decreases significantly during hypoxia, and CO displays only a minor increase, in accordance with experimental results [3, 53].

### Ventilation and cardiac output artificially constant

Hoka et al. [42] studied the cardiovascular response to hypoxia in anesthetized and artificially ventilated dogs in conditions in which CO is artificially maintained constant. This experiment was performed to analyze flow redistribution between coronary and other vascular beds and to quantify the amount of blood flow mobilized from the systemic vascular bed to an external reservoir (i.e., systemic venous vaso-

Cuadro B.4: Resume of the normalized values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, and HR) .

	<b>SAP</b>	<b>CO</b>	<b>HR</b>
Model results	101 %	102 %	92 %



(a) Reference results are compared with those measured by Kontos et al. (Table 1 in Ref. [53]) under analogous conditions. Note the significant decrease in HR and the consequent strong attenuation of the CO response.

Figura B.41: Comparison between the normalized values of the main hemodynamic quantities (mean SAP, CO, and HR) evaluated with the model in the steady-state condition after deep hypoxia (28 mmHg) in an anesthetized subject (strength of the CNS hypoxic response reduced to one-third of normal) with controlled ventilation (tidal volume artificially maintained at its basal level).

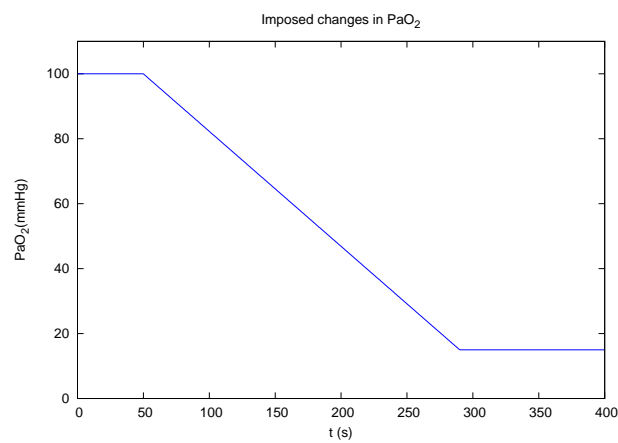


constriction induced by hypoxia). Figures B.43 and B.44 show the comparison between our model and reference simulation of the same experiment. In this simulation the contribution of lung stretch receptors was eliminated by maintaining constant tidal volume after reaching the stationary state, while CO was artificially maintained at its constant normal level (87.1 ml/s). In our model this has been simulated introducing that constant flow value in the entrance and exit of the cardiopulmonar ( $Q_1$  and  $Q_7$ ) zone to prevent a blood accumulation inside it. We have also settled  $P_7$  to the normal value (92.00 mmHg) to assume the imposed flow.  $Pa_{O_2}$  was progressively reduced from normal values to  $\sim 15$  mmHg in  $\sim 4$  min, first with chemoreceptors and baroreceptors intact and then in conditions simulating sinoaortic denervation. The main hemodynamic quantities in the model show the same temporal pattern as in the work by Hoka et al. (see Fig. 5 in Ref. [42]).

SAP increases moderately before denervation, whereas it decreases significantly with sinoaortic denervation. Moreover, in the reference model hypoxia causes a significant blood flow redistribution from the splanchnic vascular bed to the other autoregulated vascular beds. This is evidenced in Fig. B.44. This redistribution is significantly attenuated by denervation. Changes in systemic blood volume are in good agreement with those reported in the physiological literature Ref. [42, 44].

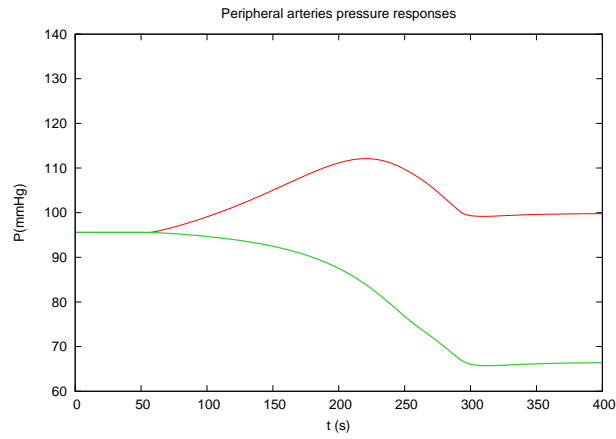
In the reference model, deep hypoxia (15 mmHg) in conditions of constant CO causes a reduction of  $\sim 1,260$  ml (18.0 ml/kg) in total systemic blood volume. In contrast, reduction in blood volume becomes as low as 300 ml (4.3 ml/kg) if sympathetic vasoconstriction is eliminated by sinoaortic denervation. The amount of blood volume expelled during hypoxia in our simulation agrees with previous data fairly well [16 ml/kg according to Kahler et al. [44] and 23 ml/kg according to Hoka et al. [42]]. All the previous model validations involved data from the dog that were scaled to the human. It is interesting to provide a more direct comparison with the acute cardiovascular response to hypoxia in humans. Our results in this parameter present some dissimilarities. This can be due to setting the CO as a constant and the position of the volume that leaves the systemic zone. This volume needs to be accepted by other zones which it only can be the cardiopulmonar one. That is why we consider abstract the nature of this check, then we feel satisfied watching that the tendency of the systemic blood volume is the same as the reference.

To this end, Fig. B.45 shows the pattern of CO and HR vs.  $Pa_{O_2}$  predicted by the model, compared with reference results together with data obtained by Kontos et al. [52] on young normal human subjects. The agreement is quite satisfactory; however, at 30-40 mmHg the model (as it does the reference one) underestimates the measured HR and CO changes. In our case CO do not reach the same value due to the dissimilarity in the cardiac elastance models. This difference agrees with the observation by Kontos et al. These authors, by comparing results in humans and dogs, noticed that the increments in HR and CO were higher in humans. Moreover, Kontos et al. also stated that, in the human, hypoxia does not cause any change in mean arterial blood pressure. However, in their experiments, arterial  $P_{CO_2}$  decreased from 37.7 to 29.4 mmHg (hypocapnic hypoxia). Because hypocapnia depresses the chemoreceptor response, the absence of arterial hypertension may be ascribed to a lower gain in the chemoreflex afferent activity.

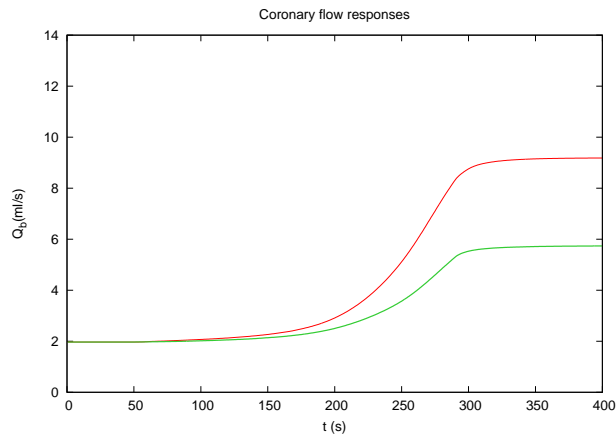


(a) Partial oxygen pressure changes to simulate deep arterial hypoxia.

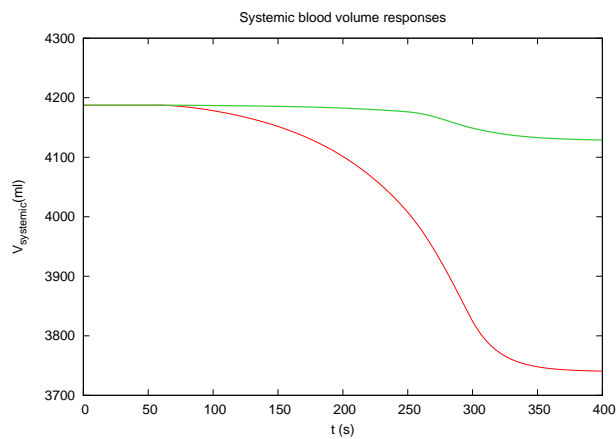
Figura B.42:  $Pa_{O_2}$  imposed changes to simulate progressive hypoxia.



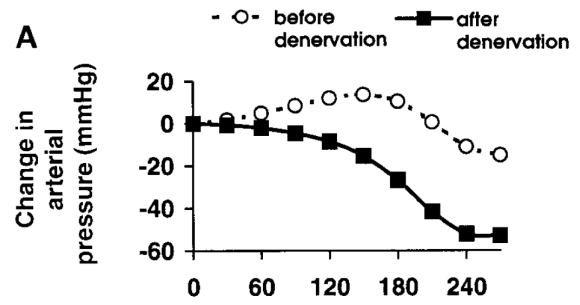
(a) SAP changes in our circuit.



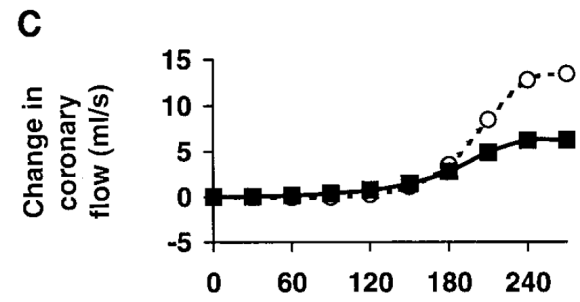
(c) Coronary flow changes in our circuit.



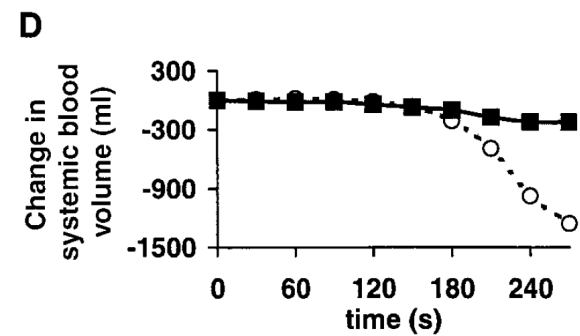
(e) Systemic blood volume changes in our circuit.



(b) SAP reference changes [104] (Fig 6A).

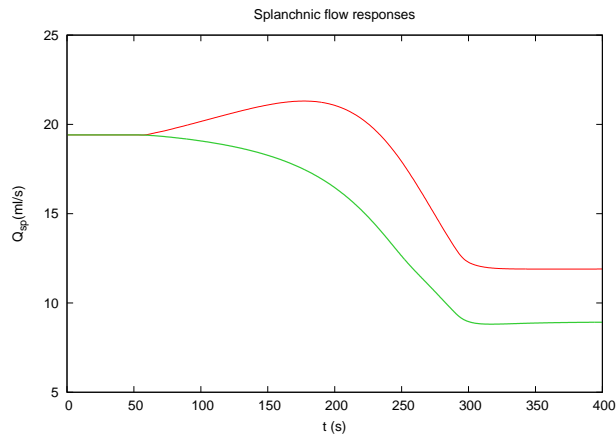


(d) Coronary flow reference changes [104] (Fig 6C).

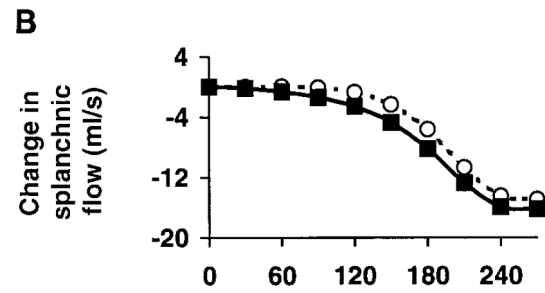


(f) Systemic blood volume changes [104] (Fig 6D).

Figure B.43: Temporal pattern of the changes in some hemodynamic quantities (SAP,  $Q_{sp}$ ,  $Q_b$ ,  $V_{systemic}$ ) in response to progressive hypoxia with controlled ventilation (i.e., constant tidal volume), first with intact chemoreceptor and baroreceptor responses (—) and then in conditions simulating chronic sinoaortic denervation(—).

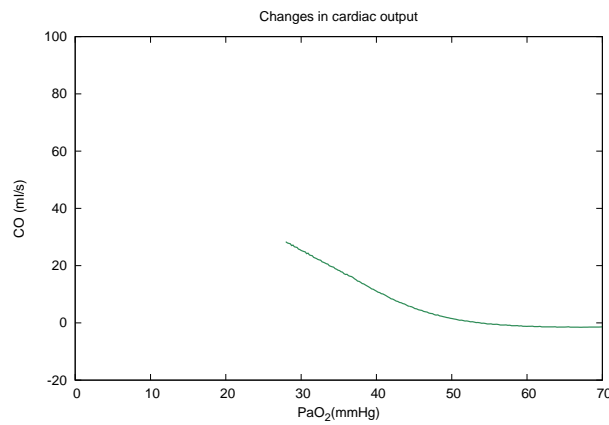


(a) Splanchnic flow changes in our circuit.

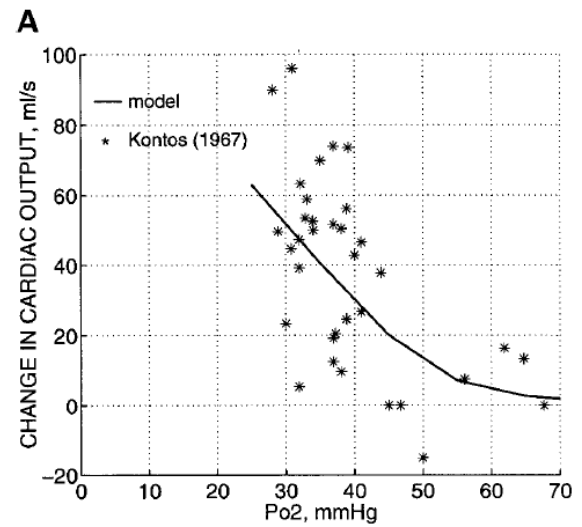


(b) Splanchnic flow reference changes [104] (Fig 6B).

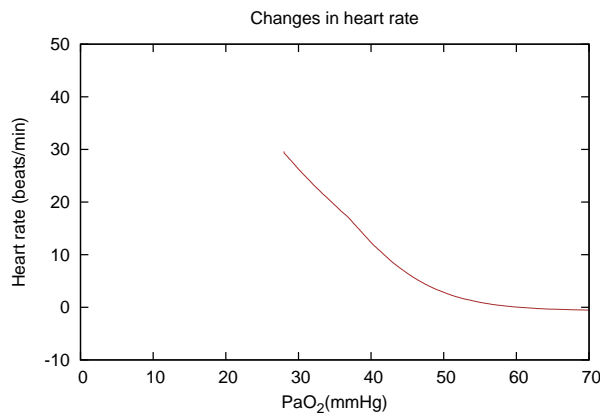
Figura B.44: Temporal pattern of the changes in  $Q_{sp}$  in response to progressive hypoxia with controlled ventilation (i.e., constant tidal volume), first with intact chemoreceptor and baroreceptor responses (—) and then in conditions simulating chronic sinoaortic denervation (—).



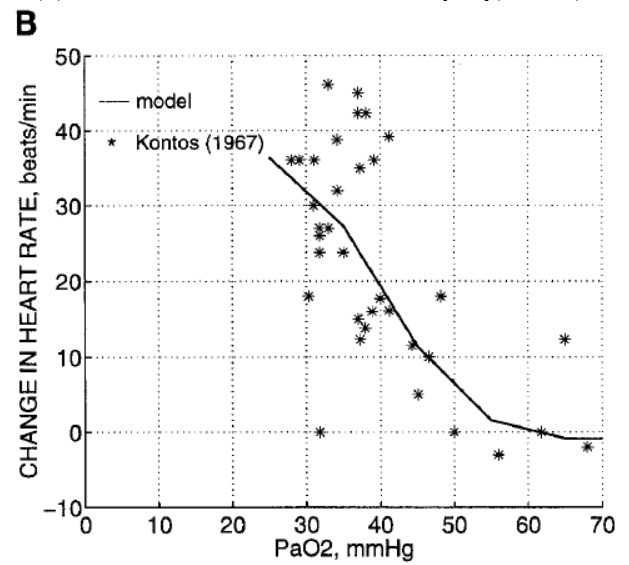
(a) Cardiac output model changes.



(b) Cardiac output reference changes [104] (Fig 8A).



(c) Heart rate model changes.



(d) Heart rate reference changes [104] (Fig 8B).

Figure B.45: Changes in CO (A) and HR (B) vs.  $PaO_2$  simulated with the model at different levels of isocapnic hypoxia compared with data measured by Kontos et al. [52] in 35 experiments on 26 young normal human subjects (\*) and reference results. In the experimental trials, arterial  $P_{CO_2}$  decreased from 37.7 mmHg during normoxia to 29.4 mmHg at  $PaO_2 = 39.8$  mmHg (isocapnic hypoxia).